

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
4. Oktober 2001 (04.10.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 01/72263 A2**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: **A61K 7/00**

[DE/DE]; Wilhelm-Leuschner-Strasse 181, 64823  
Gross-Umstadt (DE). **MARCHIO, François** [FR/US];  
137 Brendon Hill Road, Scarsdale, NY 10583 (US).

(21) Internationales Aktenzeichen: **PCT/EP01/02987**

(22) Internationales Anmeldedatum:  
15. März 2001 (15.03.2001)

(74) Anwalt: **GRÜNECKER, KINKELDEY, STOCKMAIR  
& SCHWANHÄUSSER**; Maximilianstrasse 58, 80538  
München (DE).

(25) Einreichungssprache: **Deutsch**

(26) Veröffentlichungssprache: **Deutsch**

(30) Angaben zur Priorität:  
100 14 632.5 24. März 2000 (24.03.2000) **DE**

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,  
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,  
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,  
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,  
MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK,  
SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA,  
ZW.

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von  
US): **MERCK PATENT GMBH** [DE/DE]; Frankfurter  
Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW),  
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,  
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,

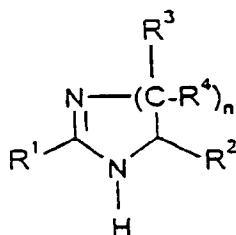
(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **BÜNGER, Joachim**

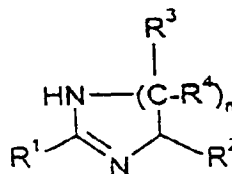
[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: **USE OF ECTOIN OR ECTOIN DERIVATIVES FOR PROTECTING STRESS PROTEINS IN THE SKIN**

(54) Bezeichnung: **VERWENDUNG VON ECTOIN ODER ECTOIN-DERIVATEN ZUM SCHUTZ DER STRESSPROTEIN IN  
DER HAUT**



(1a)



(1b)

(57) Abstract: The invention relates to the use of at least one compound chosen from a compound of formula 1a or 1b, or a physiologically compatible salt thereof or stereoisomeric form thereof, R<sup>1</sup> meaning H or alkyl, R<sup>2</sup> meaning H, COOH, COO-alkyl or CO-NH-R<sup>3</sup>, R<sup>3</sup> and R<sup>4</sup> meaning independently of each other, respectively, H or OH, n meaning 1, 2 or 3, R<sup>5</sup> meaning H, alkyl, an amino acid radical, dipeptide radical or tripeptide radical and alkyl meaning an alkyl radical with 1 to 4 hydrocarbon atoms; for protecting the stress proteins in the skin. According to the invention, the compounds are ordinarily used in the form of a topical composition.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von mindestens einer Verbindung, gewählt aus einer Verbindung der Formel 1a, 1b, einem physiologisch verträglichen Salz davon und einer stereoisomeren Form davon, worin R<sup>1</sup> H oder Alkyl, R<sup>2</sup> H, COOH, COO-Alkyl oder CO-NH-R<sup>3</sup>, R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> jeweils unabhängig voneinander H oder OH, n 1, 2 oder 3, R<sup>5</sup> H, Alkyl, einen Aminosäurerest, Dipeptidrest oder Tripeptidrest, und Alkyl einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeuten, zum Schutz der Stressproteine in der Haut. Diese Verbindungen werden erfindungsgemäß üblicherweise in Form einer topischen Zusammensetzung verwendet.

WO 01/72263 A2



ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),  
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML,  
MR, NE, SN, TD, TG).

*Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen  
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on  
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe  
der PCT-Gazette verwiesen.*

**Veröffentlicht:**

- *ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu  
veröffentlichen nach Erhalt des Berichts*

## **Verwendung von Ectoin oder Ectoin-Derivaten zum Schutz der Streßproteine in der Haut**

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von Ectoin oder Ectoin-Derivaten zum Schutz der Streßproteine in der Haut.

Die Haut ist als Grenzschrift und Oberfläche des menschlichen Körpers einer Vielzahl externer Streßfaktoren ausgesetzt. Die menschliche Haut ist ein Organ, das mit verschiedenartig spezialisierten Zelltypen, wie den Keratinozyten, den Melanozyten, Langerhans-Zellen, Merkel-Zellen und eingelagerten Sinneszellen, den Körper vor äußeren Einflüssen schützt. Hierbei ist zwischen äußeren physikalischen, chemischen und biologischen Einflüssen auf die menschliche Haut zu unterscheiden. Zu den äußeren physikalischen Einflüssen sind thermische und mechanische Einflüsse sowie die Einwirkung von Strahlung, wie UV- und IR-Strahlung, zu zählen. Unter den äußeren chemischen Einflüssen sind insbesondere die Einwirkung von Toxinen und Allergenen zu verstehen. Die äußeren biologischen Einflüsse umfassen die Einwirkung fremder Organismen und deren Stoffwechselprodukte. Weitere Streßfaktoren sind pathologische Zustände und Krankheiten, wie Fieber, Entzündung, Infektion und Zell- und Gewebetrauma, sowie physiologische Vorgänge, wie die Zellteilung.

Die Synthese von Streßproteinen ist ein wichtiger Bestandteil der zellulären Antwort auf diese unterschiedlichen Belastungen. Dabei erfüllen die gebildeten Streßproteine Schutzfunktionen und wirken einer Schädigung der Zellen entgegen. Sie werden deshalb auch als molekulare Chaperone bezeichnet.

Die Gruppe der konstitutiven Streßproteine wird auch unter ungestreßten oder normalen Bedingungen sowie während Entwicklungs- und Differenzierungsvorgängen exprimiert. Ihr Vorhandensein ist essentiell für die korrekte Faltung, Zusammenlagerung, Stabilisierung, den Transport und Abbau von anderen Proteinen. Ergänzend verfügt die Zelle über ein Spektrum induzierbarer Streßproteine, die als Antwort auf Streß synthetisiert werden, um die damit verbundenen Schädigungen zu kompensieren.

Die Streßproteine wurden zuerst in *Drosophila melanogaster* entdeckt. Hervorgerufen wurden sie durch einen Hitzeschock, wodurch der Ausdruck Hitzeschock-Proteine (HSP) geprägt wurde. Spätere Forschungen ergaben, daß Streßproteine in jeder Zelle nachzuweisen sind: im lebenden Organismus, d.h. vom Bakterium über Pflanzen bis zum Säugetier, in Organtransplantaten und in Zellkulturen (Hübel, A. (1992) Die Hitzeschockantwort. *Biologie in unserer Zeit* 3: 281-285). Streßproteine erwiesen sich im Verlauf der Evolution als phylogenetisch stark konserviert. So unterscheiden sich die HSPs der Bakterien relativ wenig von denen der Säugetiere.

Jede Zelle besitzt ein für sich in der Quantität und zum Teil auch Qualität typisches Repertoire an konstitutiven und induzierbaren Streßproteinen. Die Veränderung dieses Repertoires nach Streßeinwirkungen wird Streßantwort genannt und unterscheidet sich spezifisch sowohl für jede Zellart als auch für jede Art von Streß. So gilt für humane Fibroblasten eine Temperatur von 42°C als Hitzeschock und ist mit einer Streßantwort verbunden (Edwards, M.J., Marks, R., Dykes, P., Merrett, V., Morgan, H. & O'Donovan, M. (1991) Heat Shock Proteins in Cultured Human Keratinocytes and Fibroblasts. *The J. Invest. Dermat.* 96: 392-395; Marshall, H. & Kind, C. (1994) Detection and Cellular Localization of Stress-induced 72kD Heat Shock Protein in Cultured Swiss 3T3 Mouse Fibroblasts. *Toxic. in vitro* 8: 545-548), während bei Hepatozyten erst höhere Temperaturen eine Streßantwort auslösen. Ebenso unterscheiden sich die Streßantworten gleicher Zelltypen verschiedener Organismen je nach ihrem Temperaturoptimum (Lindquist, S. (1986) The heat-shock response. *Ann. Rev. Biochem.* 55: 1151-1191). Die Streßantworten auf verschiedene Streßfaktoren unterscheiden sich ebenfalls. So unterscheidet sich trotz vieler Parallelen in Zusammensetzung und Menge der exprimierten Streßproteine die Hitzeschockantwort von der Kälteschockantwort (Jones, P. & Inouye, M. (1994) The cold-shock response-a hot topic. *Mol. Microbiol.* 11: 811-818). Nachweise auf einen Unterschied zur UV-Streßantwort sind ebenfalls erbracht worden (Muramatsu, T., Tada, H., Kobayashi, N., Yamaji, M., Shirai, T. & Ohnishi, T. (1992) Induction of the 72-kD heat shock protein in organ-cultured normal human skin. *J. Invest. Dermat.* 98: 786-790). Die Streßproteine HSP 60, HSP 90 und HSP 72/73 wurden nachgewiesen und untersucht.

HSP 60 gehört zu den konstitutiven Streßproteinen. In Prokaryoten wird es als „groEL“ bezeichnet und gilt als essentiell für das Wachstum der Bakterien, bei denen es im ungestreßten Zustand etwa 1,5% der Proteinmenge darstellt.

Bei Eukaryoten wurde HSP 60 (in Tetrahymena, Hefe, Xenopus und menschlichen Zellen) in der mitochondrialen Matrix lokalisiert (Langer, T., Lu, C., Echols, H., Flanagan, J., Hayer, M. & Hartl, F. (1992) Successive action of DnaK, DnaJ and GroEL along the pathway of chaperone mediated protein folding. *Nature* 356: 683-689). Eine Funktion liegt in der Vermittlung einer korrekten Faltung und Zusammenlagerung von aus dem Zytosol importierten Proteinen innerhalb der Mitochondrien. Dies übt HSP 60 nicht nur bei Proteinen aus, die normalerweise für die Mitochondrienmatrix bestimmt sind, wie der  $\beta$ -Untereinheit der  $F_1$ -ATPase, sondern auch bei solchen mit komplexen Präsequenzen, wie Cytochrom  $b_2$ , dessen Ziel im mitochondrialen Intermembranraum liegt (Gething, M. & Sambrook, J. (1992) Protein folding in the cell. *Nature* 355: 33-45). Letztere werden nach Abspaltung ihrer Präsequenzen in eine für den Transport durch die innere Mitochondrienmembran günstige Form gebracht. Seine eigene korrekte Faltung von der monomeren „Transportform“ in eine reaktionsfähige, dekatetramere Form wird von einem funktionsfähigen HSP 60 selbst vermittelt (Ang, D., Liberek, K., Skowyra, K., Zylicz, M. & Georgopoulos, C. (1991) Biological Role and Regulation of the Universally Conserved Heat Shock Proteins. *J. Biol. Chem.* 266: 24233-24236).

Das Streßprotein HSP 90 gehört ebenfalls zu der Gruppe der konstitutiven HSPs, es wird also auch im ungestreßten Zustand exprimiert (Hightower, L. (1991) Heat shock, Stress proteins, Chaperones and Proteotoxicity. *Cell* 66: 191-197). Man hat zwei verschiedene Versionen der HSP 90-Gene lokalisiert, ein konstitutiv exprimierendes und ein induzierbares (Ang, D., Liberek, K., Skowyra, K., Zylicz, M. & Georgopoulos, C. (1991) Biological Role and Regulation of the Universally Conserved Heat Shock Proteins. *J. Biol. Chem.* 266: 24233-24236).

HSP 90 ist im Zytosol der Zelle im Komplex mit HSP 70 und HSP 56 mit verschiedenen Steroidhormonrezeptoren assoziiert (Sanchez, E., Faber, L., Henzel, W. & Pratt, W. (1990) The 56-59-Kilodalton Protein Identified in Untransformed Steroid Receptor Complexes Is a Unique Protein That Exists in Cytosol in a Complex with both the 70- and 90-Kilodalton Heat Shock Proteins. *Biochemistry* 29: 5145-5152; Czar, M., Owens-

Grillo, J., Dittmar, K., Hutchinson, K., Zacharek, A., Leach, K., Deibel, M. & Pratt, W. (1994) Characterization of the Protein-Protein Interactions Determining the Heat Shock Protein (hsp90-hsp70-hsp56) Heterocomplex. *J. Biol. Chem.* 269: 11155-11161), um diese in einer inaktiven Form zu stabilisieren (Wiech, H., Buchner, J., Zimmermann, R. & Jakob, U. (1992) HSP 90 chaperones protein folding in vitro. *Nature* 358: 169-170). Treten Steroidhormone (Progesteron, Östrogen und Glucocorticoide) auf, so setzen sie HSP 90 frei, binden an den Steroidhormonrezeptor und können nun als aktivierter Rezeptorkomplex im Zellkern mit der DNS wechselwirken, um die Transkription zu aktivieren (Banahmad, A. & Tsai, M.-J. (1993) Mechanisms of Transcriptional Activation by Steroid Hormone Receptors. *J. Cell. Biochem.* 51: 151-156; Smith, D., Faber, L. & Toft, D. (1990) Purification of Unactivated Progesterone Receptor and Identification of Novel Receptor-associated Proteins. *J. Biol. Chem.* 265: 3996-4003). Die Bildung von HSP 90 an den Steroidhormonrezeptor gilt als Voraussetzung für dessen Zusammenlagerung mit dem Steroidhormon (Jakob, U. & Buchner, J. (1994) Assisting spontaneity: the role of Hsp 90 and small Hsps as molecular chaperones. *Trends Biochem. Sci.* 19: 205-211).

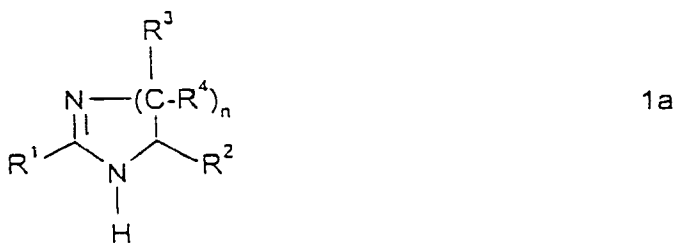
Die HSP 72 und 73 gelten als zytoplasmatisch vorkommende Versionen der sogenannten „HSP 70-Familie“ (Beckmann, R., Mizzen, L. & Welch, W. (1990) Interaction of Hsp70 with Newly Synthesized Proteins: Implications for Protein Folding and Assembly. *Science* 248: 850-854). Nachgewiesen wurden Mitglieder dieser HSP 70-Familie in Prokaryoten, Hefe und höheren Eukaryoten. Einziger Vertreter in *Escherichia coli* ist das sogenannte DnaK, in Eukaryoten hingegen existieren mehrere induzierbare und konstitutive Formen (Palleros, D., Shi, L., Reid, K. & Fink, A. (1994) hsp70-Protein Complexes. *J. Biol. Chem.* 269: 13107-13114). In der Zelle lokalisiert wurden diese bisher außerdem in Nukleoplasma, in Plastiden, in Mitochondrien und im Endoplasmatischen Retikulum (Rensing, S. & Maier, U. (1994) Phylogenetic analysis of the stress-70 protein family. *J. Mol. Evolut.* 39: 80-86). Ihre Funktion ist in der Vermittlung einer korrekten Faltung von Proteinen, die neu synthetisiert oder geschädigt wurden, und in ihrer Rolle beim Transport von Proteinen durch Membranen zu sehen. Diese Aufgaben bewältigen diese HSPs unter Verbrauch von ATP (Flynn, G., Chappell, T. & Rothman, J. (1989) Peptide Binding and Release by Proteins Implicated as Catalysts of Protein Assembly. *Science* 245: 385-390), das benötigt wird, um die Bindung zwischen HSP und Substrat zu lösen (Palleros, D., Shi, L., Reid, K., Welch, W.

& Fink, A. (1993) ATP-induced protein-Hsp70 complex dissociation requires  $K^+$  but not ATP hydrolysis. Nature 365: 664-666).

Zum Schutz der Zellen ist es wichtig, immer eine ausreichende Konzentration an Streßproteinen für die Abwehr der verschiedenen Streßfaktoren zu haben. Jedoch kann die bestehende Konzentration an Streßproteinen durch die Wirkung verschiedener Streßfaktoren reduziert werden. Dies schwächt den Abwehrstatus der Zellen, so daß auf die unterschiedlichen Belastungen nicht ausreichend reagiert werden kann. Mit anderen Worten, durch die Streßeinwirkung kann es dazu kommen, daß die konstitutive Streßproteinkonzentration zu gering ist und/oder die Streßproteinsynthese nicht ausreichend abläuft.

Es ist daher die Aufgabe der vorliegenden Erfindung, die vorstehend genannten Probleme zu beseitigen oder zumindest zu mindern und eine Verbindung zur Verfügung zu stellen, die die Streßproteine in der Haut schützt, so daß diese in einer ausreichenden Konzentration vorliegen, um den Abwehrstatus der Hautzellen zu verbessern.

Diese Aufgabe wird gelöst durch die Verwendung mindestens einer Verbindung, gewählt aus einer Verbindung der Formel 1a, 1b,



einem physiologisch verträglichen Salz davon und einer stereoisomeren Form davon, worin

$R^1$	H oder Alkyl,
$R^2$	H, COOH, COO-Alkyl oder CO-NH- $R^5$ ,
$R^3$ und $R^4$	jeweils unabhängig voneinander H oder OH,
n	1, 2 oder 3,
$R^5$	H, Alkyl, einen Aminosäurerest, Dipeptidrest oder Tripeptidrest, und
Alkyl	einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen

bedeuten,

zum Schutz der Streßproteine in der Haut.

Abbildung 1 zeigt eine Zusammenfassung der Untersuchung zur Induktion von Streßproteinen, wie in Beispiel 30 beschrieben.

Abbildung 2 zeigt die mikroskopische Beurteilung der zellulären Streßantwort als HSP 72/73-Konzentration über einen Zeitraum von 60 Minuten, die bei der HSP-Untersuchung in Beispiel 30 erhalten wurde.

Die Verbindungen der Formeln 1a und 1b, die physiologisch verträglichen Salze der Verbindungen der Formeln 1a und 1b und die stereoisomere Form der Verbindungen der Formeln 1a und 1b werden nachstehend auch als „Ectoin oder Ectoin-Derivate“ bezeichnet.

Bei Ectoin und den Ectoin-Derivaten handelt es sich um niedermolekulare, cyclische Aminosäurederivate, die aus verschiedenen halophilen Mikroorganismen gewonnen werden können. Sowohl Ectoin als auch Ectoin-Derivate besitzen den Vorteil, daß sie nicht in den Zellstoffwechsel eingreifen. Ectoin und Ectoin-Derivate werden bereits in der DE 43 42 560 als Feuchtigkeitsspender in Kosmetikprodukten beschrieben.



Die erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen können in den topischen Zusammensetzungen als optische Isomere, Diastereomere, Racemate, Zwitterionen, Kationen oder als Gemisch derselben vorliegen.

Als erfindungsgemäß verwendete Verbindungen sind diejenigen bevorzugt, worin  $R^1$  H oder  $CH_3$ ,  $R^2$  H oder  $COOH$ ,  $R^3$  und  $R^4$  jeweils unabhängig voneinander H oder OH und n 2 bedeuten. Von den erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen sind (S)-1,4,5,6-Tetrahydro-2-methyl-4-pyrimidincarbonsäure (Ectoin) und (S,S)-1,4,5,6-Tetrahydro-5-hydroxy-2-methyl-4-pyrimidincarbonsäure (Hydroxyectoin) besonders bevorzugt.

Unter dem Begriff „Aminosäure“ werden die stereoisomeren Formen, z.B. D- und L-Formen, folgender Verbindungen verstanden: Alanin,  $\beta$ -Alanin, Arginin, Asparagin, Asparaginsäure, Cystein, Glutamin, Glutaminsäure, Glycin, Histidin, Isoleucin, Leucin, Lysin, Methionin, Phenylalanin, Serin, Threonin, Tryptophan, Tyrosin, Valin,  $\gamma$ -Aminobutyrat,  $N\epsilon$ -Acetyllysin,  $N\delta$ -Acetyloronithin,  $N\gamma$ -Acetyldiaminobutyrat und  $N\alpha$ -Acetyldiaminobutyrat. L-Aminosäuren sind bevorzugt.

Aminosäurereste leiten sich von den entsprechenden Aminosäuren ab.

Die Reste folgender Aminosäuren sind bevorzugt: Alanin,  $\beta$ -Alanin, Asparagin, Asparaginsäure, Glutamin, Glutaminsäure, Glycin, Serin, Threonin, Valin,  $\gamma$ -Aminobutyrat,  $N\epsilon$ -Acetyllysin,  $N\delta$ -Acetyloronithin,  $N\gamma$ -Acetyldiaminobutyrat und  $N\alpha$ -Acetyldiaminobutyrat.

Die Di- und Tripeptidreste sind ihrer chemischen Natur nach Säureamide und zerfallen bei der Hydrolyse in zwei oder drei Aminosäuren. Die Aminosäuren in den Di- und Tripeptidresten sind durch Amidbindungen miteinander verbunden. Bevorzugte Di- und Tripeptidreste sind aus den bevorzugten Aminosäuren aufgebaut.

Die Alkylgruppen umfassen die Methylgruppe  $CH_3$ , die Ethylgruppe  $C_2H_5$ , die Propylgruppen  $CH_2CH_2CH_3$  und  $CH(CH_3)_2$  sowie die Butylgruppen  $CH_2CH_2CH_2CH_3$ ,  $H_3CCHCH_2CH_3$ ,  $CH_2CH(CH_3)_2$  und  $C(CH_3)_3$ . Die bevorzugte Alkylgruppe ist die Methylgruppe.

Bevorzugte physiologisch verträgliche Salze der erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen sind beispielsweise Alkali-, Erdalkali- oder Ammoniumsalze, wie Na-, K-, Mg- oder Ca-Salze, sowie Salze, die von den organischen Basen Triethylamin oder Tris-(2-hydroxy-ethyl)amin abgeleitet sind. Weitere bevorzugte physiologisch verträgliche Salze der erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen ergeben sich durch Umsetzung mit anorganischen Säuren, wie Salzsäure, Schwefelsäure und Phosphorsäure, oder mit organischen Carbon- oder Sulfonsäuren, wie Essigsäure, Citronensäure, Benzoesäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Weinsäure und p-Toluolsulfonsäure.

Verbindungen der Formeln 1a und 1b, in denen basische und saure Gruppen, wie Carboxyl- oder Aminogruppen, in gleicher Zahl vorliegen, bilden innere Salze.

Die Herstellung der erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen wird in der DE 43 42 560 beschrieben. (S)-1,4,5,6-Tetrahydro-2-methyl-4-pyrimidin-carbonsäure oder (S,S)-1,4,5,6-Tetrahydro-5-hydroxy-2-methyl-4-pyrimidincarbonsäure können auch mikrobiologisch gewonnen werden (Severin et al., J. Gen. Microb. 138 (1992) 1629-1638).

Ectoin oder Ectoin-Derivate werden erfindungsgemäß üblicherweise in Form einer topischen Zusammensetzung verwendet.

Die Herstellung der topischen Zusammensetzung erfolgt, indem mindestens eine der erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen, gegebenenfalls mit Hilfs- und/oder Trägerstoffen, in eine geeignete Formulierungsform gebracht werden. Die Hilfs- und Trägerstoffe stammen aus der Gruppe der Trägermittel, Konservierungsstoffe und anderer üblicher Hilfsstoffe.

Die topischen Zusammensetzung auf der Grundlage mindestens einer erfindungsgemäß verwendeten Verbindung wird äußerlich auf der Haut oder den Hautadnexen angewendet.

Als Anwendungsform seien z.B. genannt: Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Pasten, Salben, Gele, Cremes, Lotionen, Puder, Seifen, tensidhaltige

Reinigungspräparate, Öle und Sprays. Zusätzlich zu einer oder mehreren erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen werden der Zusammensetzung beliebige übliche Trägerstoffe, Hilfsstoffe und gegebenenfalls weitere Wirkstoffe zugesetzt.

Bevorzugte Hilfsstoffe stammen aus der Gruppe der Konservierungsstoffe, Antioxidantien, Stabilisatoren, Lösungsvermittler, Vitamine, Färbemittel und Geruchsverbesserer.

Salben, Pasten, Cremes und Gele können neben einer oder mehreren erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen die üblichen Trägerstoffe enthalten, z.B. tierische und pflanzliche Fette, Wachse, Paraffine, Stärke, Traganth, Cellulosederivate, Polyethylenglykole, Silicone, Bentonite, Kieselsäure, Talkum und Zinkoxid oder Gemische dieser Stoffe.

Puder und Sprays können neben einer oder mehreren erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen die üblichen Trägerstoffe enthalten, z.B. Milchzucker, Talkum, Kieselsäure, Aluminiumhydroxid, Calciumsilikat und Polyamid-Pulver oder Gemische dieser Stoffe. Sprays können zusätzlich die üblichen Treibmittel, z.B. Chlorfluorkohlenwasserstoffe, Propan/Butan oder Dimethylether.

Lösungen und Emulsionen können neben einer oder mehreren erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen die üblichen Trägerstoffe, wie Lösungsmittel, Lösungsvermittler und Emulgatoren, z.B. Wasser, Ethanol, Isopropanol, Ethylcarbonat, Ethylacetat, Benzylalkohol, Benzylbenzoat, Propylenglykol, 1,3-Butylglykol, Öle, insbesondere Baumwollsaatöle, Erdnußöl, Maiskeimöl, Olivenöl, Rizinusöl und Sesamöl, Glycerinfettsäureester, Polyethylenglykole und Fettsäureester des Sorbitans oder Gemische dieser Stoffe, enthalten.

Suspensionen können neben einer oder mehreren erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen die üblichen Trägerstoffe, wie flüssige Verdünnungsmittel, z.B. Wasser, Ethanol oder Propylenglykol, Suspendiermittel, z.B. ethoxylierte Isostearylalkohole, Polyoxyethylensorbitester und Polyoxyethylensorbitanester, mikrokristalline Cellulose, Aluminiummetahydroxid, Bentonit, Agar-Agar und Traganth oder Gemische dieser Stoffe, enthalten.

Seifen können neben einer oder mehreren erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen die üblichen Trägerstoffe, wie Alkalisalze von Fettsäuren, Salze von Fettsäurehalbestern, Fettsäureeiweißhydrolysaten, Isothionate, Lanolin, Fettalkohol, Pflanzenöle, Pflanzenextrakte, Glycerin, Zucker oder Gemische dieser Stoffe, enthalten.

Tensidhaltige Reinigungsprodukte können neben einer oder mehreren erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen die üblichen Trägerstoffe, wie Salze von Fettalkoholsulfaten, Fettalkoholethersulfaten, Sulfobernsteinsäurehalbestern, Fettsäureeiweißhydrolysaten, Isothionaten, Imidazoliniumderivate, Methyltaurate, Sarkosinate, Fettsäureamidethersulfate, Alkylamidobetaine, Fettalkohole, Fettsäureglyceride, Fettsäurediethanolamide, pflanzliche und synthetische Öle, Lanolinderivate, ethoxylierte Glycerinfettsäureester oder Gemische dieser Stoffe, enthalten.

Gesichts- und Körperöle können neben einer oder mehreren erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen die üblichen Trägerstoffe, wie synthetische Öle, wie Fettsäureester, Fettalkohole, Silikonöle, natürliche Öle, wie Pflanzenöle und ölige Pflanzenauszüge, Paraffinöle, Lanolinöle oder Gemische dieser Stoffe, enthalten.

Weitere typisch kosmetische Anwendungsformen sind auch Lippenstifte, Lippenpflegestifte, Mascara, Eyeliner, Lidschatten, Rouge, Puder-, Emulsions- und Wachs-Make up sowie Sonnenschutz-, Prä-Sun- und After-Sun-Präparate.

Mindestens eine erfindungsgemäß verwendete Verbindung liegt in der topischen Zusammensetzung in einer Menge von vorzugsweise 0,0001 bis 50 Gew.-%, besonders bevorzugt 0,001 bis 10 Gew.-%, insbesondere bevorzugt 0,1 bis 1 Gew.-%, bezogen auf die Zusammensetzung, vor.

Vorzugsweise werden neben Ectoin oder den Ectoin-Derivaten zusätzlich mindestens ein Antioxidationsmittel und/oder UV-Filter verwendet.

Es können erfindungsgemäß die aus der Fachliteratur bekannten Antioxidationsmittel verwendet werden, z.B. Flavonoide, Coumaranone, Aminosäuren (z.B. Glycin, Histidin, Tyrosin, Tryptophan) und deren Derivate, Imidazole, (z.B. Urocaninsäure) und deren Derivate, Peptide, wie D,L-Carnosin, D-Carnosin, L-Carnosin und deren Derivate (z.B.

Anserin), Carotinoide, Carotine (z.B.  $\alpha$ -Carotin,  $\beta$ -Carotin, Lycopin) und deren Derivate, Chlorogensäure und deren Derivate, Liponsäure und deren Derivate (z.B. Dihydroliponsäure), Aurothioglucose, Propylthiouracil und andere Thiole (z.B. Thioredoxin, Glutathion, Cystein, Cystin, Cystamin und deren Glycosyl-, N-Acetyl-, Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Amyl-, Butyl- und Lauryl-, Palmitoyl-, Oleyl-,  $\gamma$ -Linoleyl, Cholesteryl- und Glycerylester) sowie deren Salze, Diaurylthiodipropionat, Distearylthiodipropionat, Thiodipropionsäure und deren Derivate (Ester, Ether, Peptide, Lipide, Nukleotide, Nukleoside und Salze) sowie Sulfoximinverbindungen (z.B. Buthioninsulfoximine, Homocysteinsulfoximin, Buthioninsulfone, Penta-, Hexa-, Heptathioninsulfoximin), ferner (Metall-) Chelatoren (z.B.  $\alpha$ -Hydroxyfettsäuren, Palmitinsäure, Phytinsäure, Lactoferrin),  $\alpha$ -Hydroxysäuren (z.B. Zitronensäure, Milchsäure, Äpfelsäure), Huminsäure, Gallensäure, Gallenextrakte, Bilirubin, Biliverdin, EDTA, EGTA und deren Derivate, ungesättigte Fettsäuren und deren Derivate, Vitamin C und Derivate (z.B. Ascorbylpalmitat, Magnesium-Ascorbylphosphat, Ascorbylacetat) sowie Koniferylbenzoat des Benzoeharzes, Rutinsäure und deren Derivate,  $\alpha$ -Glycosylrutin, Ferulasäure, Furfurylidenglucitol, Carnosin, Butylhydroxytoluol (BHT), Butylhydroxyanisol, Nordhydroguajaretsäure, Trihydroxybutyrophenon, Harnsäure und deren Derivate, Mannose und deren Derivate, Zink und dessen Derivate (z.B. ZnO, ZnSO<sub>4</sub>), Selen und dessen Derivate (z.B. Selenmethionin), Stilbene und deren Derivate (z.B. Stilbenoxid, trans-Stilbenoxid).

Mischungen von Antioxidationsmitteln sind ebenfalls geeignet. Bekannte und käufliche Mischungen sind beispielsweise Mischungen, enthaltend als aktive Inhaltsstoffe Lecithin, L-(+)-Ascorbylpalmitat und Zitronensäure (z.B. Oxynex<sup>®</sup> AP), natürliche Tocopherole, L-(+)-Ascorbylpalmitat, L-(+)-Ascorbinsäure und Zitronensäure (z.B. Oxynex<sup>®</sup> K LIQUID), Tocopherolextrakte aus natürlichen Quellen, L-(+)-Ascorbylpalmitat, L-(+)-Ascorbinsäure und Zitronensäure (z.B. Oxynex<sup>®</sup> L LIQUID), DL- $\alpha$ -Tocopherol, L-(+)-Ascorbylpalmitat, Zitronensäure und Lecithin (z.B. Oxynex<sup>®</sup> LM) oder Butylhydroxytoluol (BHT), L-(+)-Ascorbylpalmitat und Zitronensäure (z.B. Oxynex<sup>®</sup> 2004).

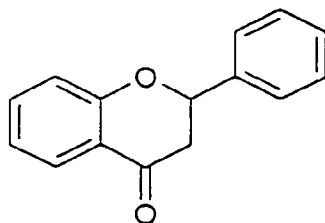
In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung wird als Antioxidationsmittel Butylhydroxytoluol verwendet. In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform wird als

Antioxidationsmittel eine oder mehrere Verbindungen, ausgewählt aus Flavonoiden und/oder Coumaranonen, verwendet.

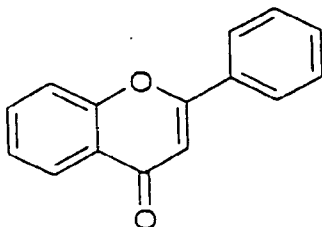
Als Flavanoide werden die Glycoside von Flavanonen, Flavonen, 3-Hydroxyflavonen (= Flavanolen), Auronen, Isoflavonen und Rotenoiden aufgefaßt (Römpp Chemie Lexikon, Band 9, 1993). Im Rahmen der vorliegenden Erfindung werden hierunter jedoch auch die Aglykone, d.h. die zuckerfreien Bestandteile, und die Derivate der Flavonoide und der Aglykone verstanden. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung werden unter Coumaranonen auch deren Derivate verstanden.

Bevorzugte Flavonoide leiten sich von Flavanonen, Flavonen, 3-Hydroxyflavonen, Auronen und Isoflavonen, insbesondere von Flavanonen, Flavonen, 3-Hydroxyflavonen und Auronen, ab.

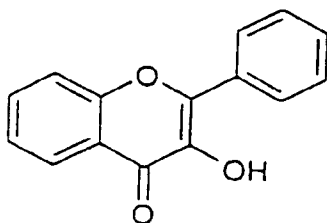
Die Flavanone sind durch folgende Grundstruktur gekennzeichnet:



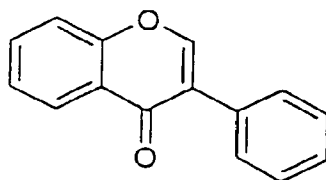
Die Flavone sind durch folgende Grundstruktur gekennzeichnet:



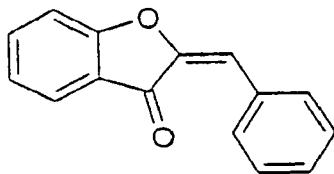
Die 3-Hydroxyflavone (Flavonole) sind durch folgende Grundstruktur gekennzeichnet:



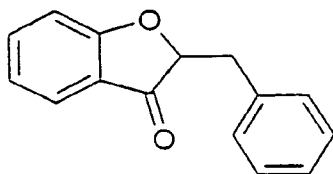
Die Isoflavone sind durch folgende Grundstruktur gekennzeichnet:



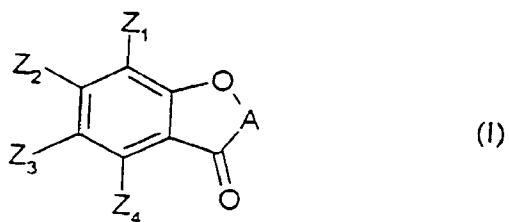
Die Aurone sind durch folgende Grundstruktur gekennzeichnet:



Die Coumaranone sind durch folgende Grundstruktur gekennzeichnet:



Vorzugsweise werden die Flavonoide und Coumaranone ausgewählt aus den Verbindungen der Formel (I):

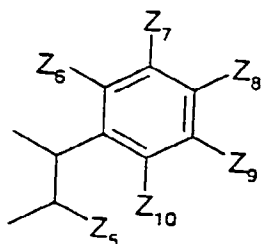


worin bedeuten:

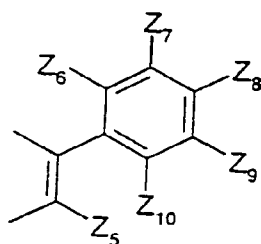
Z<sub>1</sub> bis Z<sub>4</sub> jeweils unabhängig voneinander H, OH, Alkoxy, Hydroxyalkoxy, Mono- oder Oligoglycosidreste, wobei die Alkoxy- und Hydroxyalkoxygruppen verzweigt und unverzweigt sein und 1 bis 18 C-Atome aufweisen können und wobei an die Hydroxygruppen der genannten Reste auch Sulfat oder Phosphat gebunden sein kann,



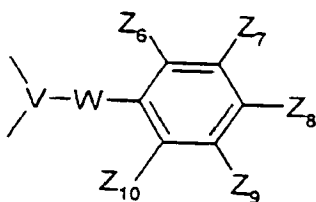
A ausgewählt wird aus der Gruppe, bestehend aus den Teilformen (IA), (IB) und (IC)



(IA)



(IB)

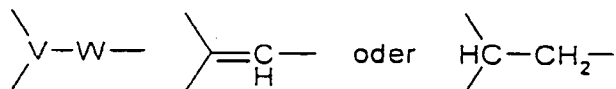


(IC)

Z<sub>5</sub> H, OH oder OR,

R einen Mono- oder Oligoglycosidrest,

Z<sub>6</sub> bis Z<sub>10</sub> die Bedeutung der Reste Z<sub>1</sub> bis Z<sub>4</sub> besitzen, und



Die Alkoxygruppen sind vorzugsweise linear und besitzen 1 bis 12, vorzugsweise 1 bis 8 C-Atome. Diese Gruppen entsprechen somit der Formel  $-O-(CH_2)_m-H$ , wobei m 1,2,3,4,5,6,7 oder 8 und insbesondere 1 bis 5 bedeutet.

Die Hydroxyalkoxygruppen sind vorzugsweise linear und besitzen 2 bis 12, vorzugsweise 2 bis 8 C-Atome. Diese Gruppen entsprechen somit der Formel  $-O-(CH_2)_n-OH$ , wobei n 2,3,4,5,6,7 oder 8, insbesondere 2 bis 5 und besonders bevorzugt 2 bedeutet.

Die Mono- und Oligoglycosidreste sind vorzugsweise aus 1 bis 3 Glycosideinheiten aufgebaut. Vorzugsweise werden diese Einheiten ausgewählt aus der Gruppe der Hexosylreste, insbesondere der Rhamnosylreste und Glucosylreste. Aber auch andere Hexosylreste, beispielsweise Allosyl, Altrosyl, Galactosyl, Gulosyl, Idosyl, Mannosyl und Talosyl, sind gegebenenfalls vorteilhaft zu verwenden. Es kann auch erfindungsgemäß vorteilhaft sein, Pentosylreste zu verwenden.

In einer bevorzugten Ausführungsform besitzen

$Z_1$  und  $Z_3$  die Bedeutung H,

$Z_2$  und  $Z_4$  eine andere Bedeutung als H, insbesondere bedeuten sie OH, Methoxy, Ethoxy oder 2-Hydroxyethoxy,

$Z_5$  die Bedeutung H, OH oder einen Glycosidrest, der aus 1 bis 3, vorzugsweise aus 1 oder 2, Glycosideinheiten aufgebaut ist.

$Z_6$ ,  $Z_9$  und  $Z_{10}$  die Bedeutung H, und

$Z_7$  und  $Z_8$  eine andere Bedeutung als H, insbesondere bedeuten sie OH, Methoxy, Ethoxy oder 2-Hydroxyethoxy.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform, insbesondere, wenn die Wasserlöslichkeit der Flavonoide und Coumaranone gesteigert werden soll, ist an die Hydroxygruppen eine Sulfat- oder Phosphatgruppe gebunden. Geeignete Gegenionen

sind beispielsweise die Ionen der Alkali- oder Erdalkalimetalle, wobei diese z.B. aus Natrium oder Kalium ausgewählt werden.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform werden die Flavonoide ausgewählt aus folgenden Verbindungen: 4,6,3',4'-Tetrahydroxyauron, Quercetin, Rutin, Isoquercetin, Anthocyanidin (Cyanidin), Eriodictyol, Taxifolin, Luteolin, Trishydroxyethylquercetin (Troxequercetin), Trishydroxyethylrutin (Troxerutin), Trishydroxyethylisoquercetin (Troxeisoquercetin), Trishydroxyethyluteolin (Troxeluteolin) sowie deren Sulfaten und Phosphaten.

Unter den Flavonoiden sind insbesondere Rutin und Troxerutin bevorzugt. Besonders bevorzugt ist Troxerutin.

Unter den Coumaranonen ist 4,6,3',4'-Tetrahydroxybenzylcoumaranon-3 bevorzugt.

Die Antioxidationsmittel werden erfindungsgemäß in üblichen Mengen in der topischen Zusammensetzung verwendet.

Weiterhin können erfindungsgemäß die aus der Fachliteratur bekannten UV-Filter verwendet werden.

Als geeignete organische UV-Filter kommen alle dem Fachmann bekannten UVA- als auch UVB-Filter in Frage. Für beide UV-Bereiche gibt es viele aus der Fachliteratur bekannte und bewährte Substanzen, z.B.

Benzyliidenkampferderivate, wie

- 3-(4'-Methylbenzyliden)-dl-kampfer (z.B. Eusolex® 6300),
- 3-Benzylidenkampfer (z.B. Mexoryl® SD),
- Polymere von N-{(2 und 4)-[(2-oxoborn-3-yliden)methyl]benzyl}acrylamid (z.B. Mexoryl® SW),
- N,N,N-Trimethyl-4-(2-oxoborn-3-ylidenmethyl)anilinium-methylsulfat (z.B. Mexoryl® SK) oder
- $\alpha$ -(2-Oxoborn-3-yliden)toluol-4-sulfonsäure (z.B. Mexoryl® SL),

Benzoyl- oder Dibenzoylmethane, wie

- 1-(4-tert-Butylphenyl)-3-(4-methoxyphenyl)propan-1,3-dion (z.B. Eusolex<sup>®</sup> 9020) oder
- 4-Isopropyldibenzoylmethan (z.B. Eusolex<sup>®</sup> 8020),

Benzophenone, wie

- 2-Hydroxy-4-methoxybenzophenon (z.B. Eusolex<sup>®</sup> 4360) oder
- 2-Hydroxy-4-methoxybenzophenon-5-sulfonsäure und ihr Natriumsalz (z.B. Uvinul<sup>®</sup> MS-40),

Methoxyzimtsäureester; wie

- p-Methoxyzimtsäure-2-ethylhexylester (z.B. Eusolex<sup>®</sup> 2292),
- p-Methoxyzimtsäureisopentylester, z.B. als Gemisch der Isomere (z.B. Neo Heliopan<sup>®</sup> E 1000),

Salicylatderivate, wie

- 2-Ethylhexylsalicylat (z.B. Eusolex<sup>®</sup> OS),
- 4-Isopropylbenzylsalicylat (z.B. Megasol<sup>®</sup>) oder
- 3,3,5-Trimethylcyclohexylsalicylat (z.B. Eusolex<sup>®</sup> HMS),

4-Aminobenzoessäure und Derivate davon, wie

- 4-Aminobenzoessäure,
- 4-(Dimethylamino)benzoessäure-2-ethylhexylester (z.B. Eusolex<sup>®</sup> 6007),
- ethoxylierte 4-Aminobenzoessäureethylester (z.B. Uvinul<sup>®</sup> P25),

und weitere Substanzen, wie

- 2-Cyano-3,3-diphenylacrylsäure-2-ethylhexylester (z.B. Eusolex<sup>®</sup> OCR),
- 2-Phenylbenzimidazol-5-sulfonsäure sowie ihre Kalium-, Natrium- und Triethanolaminalze (z.B. Eusolex<sup>®</sup> 232),
- 3,3'-(1,4-Phenylendimethylen)-bis-(7,7-dimethyl-2-oxobicyclo[2.2.1]hept-1-ylmethansulfonsäure sowie ihre Salze (z.B. Mexoryl<sup>®</sup> SX) und
- 2,4,6-Trianilino-(p-carbo-2'-ethylhexyl-1'-oxi)-1,3,5-triazin (z.B. Uvinul<sup>®</sup> T 150).

Diese organischen UV-Filter werden in der Regel in einer Menge von 0,5 bis 10 Gew.-%, vorzugsweise 1 bis 8 Gew.-%, in der erfindungsgemäß verwendeten topischen Zusammensetzung eingesetzt.

Weitere geeignete organische UV-Filter sind z.B.

- 2-(2H-Benzotriazol-2-yl)-4-methyl-6-(2-methyl-3-(1,3,3,3-tetramethyl-1-(trimethylsilyloxy)disiloxanyl)propyl)phenol (z.B. Silatrizole<sup>®</sup>),
- 4,4'-[(6-[4-((1,1-Dimethylethyl)aminocarbonyl)phenylamino]-1,3,5-triazin-2,4-diyl)diimino]bis(benzoesäure-2-ethylhexylester) (z.B. Uvasorb<sup>®</sup> HEB),
- $\alpha$ -(Trimethylsilyl)- $\omega$ [trimethylsilyl]oxy]poly[oxy(dimethyl)] [und ca. 6% methyl[2-[p-[2,2-bis(ethoxycarbonyl)vinyl]phenoxy]-1-methylenethyl] und ca. 1,5% methyl[3-[p-[2,2-bis(ethoxycarbonyl)vinyl]phenoxy]-propenyl] und 0,1 bis 0,4% (methylhydrogen)silylen]] ( $n \approx 60$ ) (z.B. Parsol<sup>®</sup> SLX),
- 2,2'-Methylen-bis-(6-(2H-benzotriazol-2-yl)-4-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)phenol (z.B. Tinosorb<sup>®</sup> M),
- 2,2'-(1,4-Phenyl)bis-(1H-benzimidazol-4,6-disulfonsäure, Mononatriumsalz,
- 2,2'-(1,4-Phenyl)bis-(1H-benzimidazol-5-sulfonsäure, Mononatriumsalz,
- 2,2'-(1,4-Phenyl)bis-(1H-benzimidazol-5-sulfonsäure, Monokaliumsalz und
- 2,4-bis-[4-(2-Ethyl-hexyloxy)-2-hydroxyl]-phenyl]-6-(4-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin (z.B. Tinosorb<sup>®</sup> S).

Diese organischen Filter werden in der Regel in einer Menge von 0,5 bis 20 Gew.-%, vorzugsweise 1 bis 15 Gew.-%, in der erfindungsgemäß verwendeten topischen Zusammensetzung eingesetzt.

Als anorganische UV-Filter sind solche aus der Gruppe der Titandioxide, z.B. gecoatetes Titandioxid (z.B. Eusolex® T-2000 oder Eusolex® T-Aqua), Zinkoxide (z.B. Sachtotec®), Eisenoxide oder auch Ceroxide denkbar. Diese anorganischen UV-Filter werden in der Regel in einer Menge von 0,5 bis 20 Gew.-%, vorzugsweise 2 bis 10 Gew.-%, in der erfindungsgemäß verwendeten topischen Zusammensetzung eingesetzt.

Bevorzugte UV-Filter sind Zinkoxid, Titandioxid, 3-(4'-Methylbenzyliden)-dl-kampfer, 1-(4-tert-Butylphenyl)-3-(4-methoxyphenyl)propan-1,3-dion, 4-Isopropylidibenzoylmethan, 2-Hydroxy-4-methoxybenzophenon, Methoxyzimtsäureoctylester, 3,3,5-Trimethylcyclohexylsalicylat, 4-(Dimethylamino)benzoesäure-2-ethylhexylester, 2-Cyano-3,3-diphenylacrylsäure-2-ethylhexylester, 2-Phenylbenzimidazol-5-sulfonsäure sowie ihre Kalium-, Natrium- und Triethanolaminsalze.

Besonders bevorzugte UV-Filter sind Zinkoxid und Titandioxid.

Wird Titandioxid erfindungsgemäß verwendet, ist es bevorzugt, daß neben Titandioxid zusätzlich ein oder mehrere weitere UV-Filter, ausgewählt aus 3-(4'-Methylbenzyliden)-dl-kampfer, 1-(4-tert-Butylphenyl)-3-(4-methoxyphenyl)propan-1,3-dion, 4-Isopropylidibenzoylmethan, 2-Hydroxy-4-methoxybenzophenon, Methoxyzimtsäureoctylester, 3,3,5-Trimethylcyclohexylsalicylat, 4-(Dimethylamino)benzoesäure-2-ethylhexylester, 2-Cyano-3,3-diphenylacrylsäure-2-ethylhexylester, 2-Phenylbenzimidazol-5-sulfonsäure sowie ihre Kalium-, Natrium- und Triethanolaminsalze, verwendet werden.

Es ist insbesondere bevorzugt, daß neben Titandioxid zusätzlich die UV-Filter 2-Hydroxy-4-methoxybenzophenon und/oder p-Methoxyzimtsäure-2-ethylhexylester verwendet werden.

Ectoin oder Ectoin-Derivate können erfindungsgemäß prophylaktisch, d.h. in Abwesenheit von Streßbelastungen, oder bei Streßbelastung verwendet werden. Die erfindungsgemäße Verwendung von Ectoin oder Ectoin-Derivaten führt dabei zu einer höheren Konzentration an Streßproteinen unter normalen Bedingungen und bei Streßbedingungen. Somit kann die Reduktion von Streßproteinen in der Haut wirksam vermieden werden. Des weiteren wird durch die erfindungsgemäße Verwendung von Ectoin oder Ectoin-Derivaten die Synthese von Streßproteinen stimuliert. Insgesamt kommt es somit zu einer Verbesserung der Zellabwehr gegenüber Streßfaktoren.

Die folgenden Formulierungsbeispiele erläutern die vorliegende Erfindung. Alle Verbindungen oder Komponenten, die in den kosmetischen Formulierungen verwendet werden können, sind entweder bekannt und käuflich erhältlich oder können nach bekannten Methoden synthetisiert werden.

Die INCI-Namen der verwendeten Rohstoffe sind wie folgt (die INCI-Namen werden definitionsgemäß in englischer Sprache angegeben):

ROHSTOFF	INCI-NAME
Mandelöl	Sweet Almond Oil (Prunus Dulcis)
Eutanol G	Octyldodecanol
Luvitol EHO	Cetearyl Octanoate
Oxynex K flüssig	PEG-8, Tocopherol, Ascorbyl Palmitate, Ascorbic Acid, Citric Acid
Panthenol	Panthenol
Karion F flüssig	Sorbitol
Sepigel 305	Polyacrylamide, C13-14 Isoparaffin, Laureth-7
Paraffin, dünnflüssig	Mineral Oil (Paraffinum Liquidum)
Mirasil CM 5	Cyclomethicone
Arlacel 165	Glyceryl Stearate, PEG-100 Stearate
Germaben II	Propylene Glycol, Diazolidinyl Urea, Methylparaben, Propylparaben
Parfüm Bianca	Parfum

Abil WE 09	Polyglyceryl-4 Isostearate, Cetyl Dimethicone Copolyol, Hexyl Laurate
Jojobaöl	Jojoba Oil (Buxus Chinensis)
Cetiol V	Decyl Oleate
Prisorine IPIS 2021	Isopropyl Isostearate
Ricinusöl	Castor Oil (Ricinus Communis)
Lunacera M	Cera Microcristallina
Miglyol 812 Neutralöl	Caprylic/Capric Triglyceride
Eusolex T-2000	Titanium Dioxide, Alumina, Simethicone

**Beispiel 1**

Aus folgenden Komponenten wird ein Hautpflegegel (O/W), enthaltend Ectoin, hergestellt:

			<b>Gew.-%</b>
A) Mandelöl	(2)		8,0
Eutanol G	(3)		2,0
Luvitol EHO	(4)		6,0
Oxynex K flüssig (Art.-Nr. 108324)	(1)		0,05
B) Panthenol (Art.-Nr. 501375)	(1)		0,5
Karion F flüssig (Art.-Nr. 102993)	(1)		4,0
Konservierungsmittel			q.s.
Wasser, demineralisiert			ad 100
C) Sepigel 305	(5)		3,0
D) Ectoin	(1)		1,0

Als Konservierungsmittel können

0,05% Propyl-4-hydroxybenzoat (Art.-Nr. 107427) oder

0,15% Methyl-4-hydroxybenzoat (Art.-Nr. 106757)

verwendet werden.



Herstellung:

Die vereinigte Phase B wird unter Rühren langsam in die Phase C eingetragen. Danach wird die vorgelöste Phase A zugesetzt. Es wird gerührt, bis die Phasen homogen gemischt sind. Anschließend wird Phase D zugegeben, und es wird bis zur Homogenität gerührt.

Bezugsquellen:

- (1) Merck KGaA, Darmstadt
- (2) Gustav Heess, Stuttgart
- (3) Henkel KGaA, Düsseldorf
- (4) BASF AG, Ludwigshafen
- (5) Seppic, Frankreich

Beispiel 2

Aus folgenden Komponenten wird eine Hautpflegecreme (O/W), enthaltend Ectoin, hergestellt:

			Gew.-%
A) Paraffin, dünnflüssig	(Art.-Nr. 107174)	(1)	8,0
Isopropylmyristat	(Art.-Nr. 822102)	(1)	4,0
Mirasil CM 5		(2)	3,0
Stearinsäure		(1)	3,0
Arlacel 165		(3)	5,0
B) Glycerin, 87%	(Art.-Nr. 104091)	(1)	3,0
Germaben II		(4)	0,5
Wasser, demineralisiert			ad 100
C) Parfüm Bianca		(5)	0,3
D) Ectoin		(1)	1,0

Herstellung:

Zunächst werden die Phasen A und B getrennt auf 75°C erhitzt. Danach wird Phase A unter Rühren langsam zu Phase B gegeben und solange gerührt, bis eine homogene Mischung entsteht. Nach Homogenisierung der Emulsion wird unter Rühren auf 30°C abgekühlt, die Phasen C und D werden zugegeben, und es wird bis zur Homogenität gerührt.

Bezugsquellen:

- (1) Merck KGaA, Darmstadt
- (2) Rhodia
- (3) ICI
- (4) ISP
- (5) Dragoco

Beispiel 3

Aus folgenden Komponenten wird eine Sonnenschutzlotion (W/O), enthaltend Ectoin, hergestellt:

			<b>Gew.-%</b>
A) Abil WE 09	(2)		5,0
Jojoba Öl	(3)		6,0
Cetiol V	(4)		6,0
Prisorine 2021	(5)		4,5
Ricinusöl	(6)		1,0
Lunacera M	(7)		1,8
Miglyol 812 Neutralöl	(8)		4,5
B) Eusolex T-2000	(Art.-Nr. 105373)	(1)	3,0
Glycerin, 87%	(Art.-Nr. 104091)	(1)	2,0
Natriumchlorid	(Art.-Nr. 106400)	(1)	0,4
Konservierungsmittel			q.s.
Wasser, demineralisiert			ad 100
C) Parfüm	(5)		0,3

D) Ectoin	(1)	1,0
-----------	-----	-----

Als Konservierungsmittel können  
0,05% Propyl-4-hydroxybenzoat (Art.-Nr. 107427) oder  
0,15% Methyl-4-hydroxybenzoat (Art.-Nr. 106757)  
verwendet werden.

#### Herstellung:

Zunächst wird Eusolex T-2000 in Phase B eingerührt und auf 80°C erhitzt. Danach wird Phase A auf 75°C erhitzt, und unter Rühren wird Phase B langsam zugegeben. Es wird bis zur Homogenität gerührt und anschließend unter Rühren auf 30°C abgekühlt. Danach werden die Phasen C und D zugegeben, und es wird bis zur Homogenität gerührt.

#### Bezugsquellen:

- (1) Merck KGaA, Darmstadt
- (2) Th. Goldschmidt AG, Essen
- (3) H. Lamotte, Bremen
- (4) Henkel KGaA, Düsseldorf
- (5) Unichema, Emmerich
- (6) Gustav Heess, Stuttgart
- (7) H.B. Fuller, Lüneburg
- (8) Hüls Troisdorf AG, Witten

#### Beispiel 4

Aus folgenden Komponenten wird eine Hautpflegecreme (O/W), enthaltend Ectoin, hergestellt:

A) Paraffin, dünnflüssig (Art.-Nr. 107174)	(1)	8,0
Isopropylmyristat (Art.-Nr. 822102)	(1)	4,0
Mirasil CM 5	(2)	3,0
Stearinsäure	(1)	3,0
Arlacel 165 V	(3)	5,0

B) Glycerin, 87%	(Art.-Nr. 104091)	(1)	3,0
Germaben II		(4)	0,5
Wasser, demineralisiert			ad 100
C) Ectoin		(1)	2,5

Herstellung:

Zunächst werden die Phasen A und B getrennt auf 75°C erhitzt. Danach wird Phase A unter Rühren langsam zu Phase B gegeben und solange gerührt, bis eine homogene Mischung entsteht. Nach Homogenisierung der Emulsion wird unter Rühren auf 30°C abgekühlt, Phase D wird zugegeben, und es wird bis zur Homogenität gerührt.

Bezugsquellen:

- (1) Merck KGaA, Darmstadt
- (2) Rhodia
- (3) ICI
- (4) ISP

Beispiel 5Haartonicum mit Ectoin

ROHSTOFF		INCI	Gew.-%
MERCARE® Biotin	(1)	Biotin	0,05
Art. Nr. 130220			
MERCARE® Ectoin		(Ectoin)	1,00
Art. Nr. 130200			
Octopirox	(2)	Piroctone Olamine	0,10
D(+)-Pantothenyl Alcohol	(3)	Panthenol	0,30
(Art.Nr. 501375)			
Salicylsäure	(1)	Salicylic Acid	0,10
(Art. Nr. 100631)			
N-Cetyl-N,N,N-trimethyl- ammoniumbromid	(1)	Cetrimonium Bromide	0,10
(Art. Nr. 102343)			
Dragopiant Hamamelis	(4)	Aqua, Alcohol Dentat., Hamamelis Virginiana	1,00
2-Propanol	(1)	Isopropyl Alcohol	45,00
(Art.-Nr. 100995)			
Demin. Wasser		Aqua	ad 100

Herstellung:

Biotin wurde in Wasser und 2-Propanol gelöst. Anschließend wurde Ectoin gelöst und die restlichen Rohstoffe wurden unter Rühren hinzugefügt.

Bezugsquellen:

- (1) Merck KGaA
- (2) Hoechst
- (2) BASF
- (3) Dragoco

Beispiel 62 in 1 Shampoo

ROHSTOFF		INCI	Gew.-%
Jaguar C-162	(2)	Hydroxypropyl Guar Hydroxypropyltrimonium Chloride	0,20
Miranol Ultra C32	(2)	Sodium Cocoamphoacetat	10,00
Texapon NSO	(3)	Sodium Laureth Sulfate	32,00
Nicotinamid (Vitamin B3) (Art.Nr. 130179)	(1)	Niacinamid	0,10
(D+)-Biotin (Vitamin H) (Art. Nr. 130220)	(1)	Biotin	0,05
MERCARE® Ectoin (Art. Nr. 130200)	(1)	(Ectoin)	1,00
D-Panthenol	(4)	Panthenol	0,50
Natriumchlorid (Art.Nr. 106400)	(1)	Sodium Chloride	1,0
Parfüm		Parfum	
Konservierungsmittel			q.s.
Zitronensäure (Art.Nr. 130137)	(1)	Citric Acid	q.s.
Demin. Wasser		Aqua	ad 100

Herstellung:

Jaguar C-162 wurde in Wasser dispergiert und mit Zitronensäure hydratisiert. Die restlichen Rohstoffe wurden in der angegebenen Reihenfolge unter Rühren zugegeben. Anschließend wurde mit NaCl die Viskosität und mit Zitronensäure der pH-Wert eingestellt.

Bezugsquellen:

- (1) Merck KGaA
- (2) Rhodia
- (3) Cognis GmbH
- (4) BASF AG

Beispiel 7Hair Styling Gel

ROHSTOFF	Art.-Nr.	INCI	Gew.-%
<b>A</b>			
Perlglanzpigmente	(1)		1,00
Carbopol ETD 2001	(2)	Carbomer	0,50
2-Propanol z.A.	1.09634 (1)	Isopropyl Alcohol	20,00
Wasser, demineralisiert		Aqua (Water)	30,00
<b>B</b>			
Luviskol K 30 Pulver	(3)	PVP	1,60
Germaben II	(4)	Propylene Glycol, Diazolidinyl Urea, Methylparaben, Propylparaben	0,20
Triethanolamin reinst	108377 (1)	Triethanolamine	1,20
MERCARE® ECTOIN	130200 (1)	(Ectoin)	1,00
Wasser, demineralisiert		Aqua (Water)	45,60

Herstellung:

Das Perlglanzpigment wurde im Wasser/Propanol-Gemisch der Phase A dispergiert und das Carbopol wurde unter Rühren eingestreut. Nach vollständiger Lösung wurde die vorgelöste Phase B langsam eingerührt.

Bemerkungen:

Empfohlene Perlglanzpigmente sind Interferenzpigmente, Silberpigmente, Goldpigmente, Eisenoxidpigmente.

Bezugsquellen:

- (1) Merck KGaA
- (2) BF Goodrich GmbH
- (3) BASF AG
- (4) ISP Global Technologies

Beispiel 8Syndet-Waschstück

ROHSTOFF		INCI	Gew.-%
Zetasap 813 A	(2)	Disodium Lauryl Sulfosuccinate, Sodium Cocoyl Isothionate, Cetearyl Alcohol, Corn Starch, Glyceryl Stearate, Paraffin, Titanium Dioxide	90,0
Ectoin (Art.-Nr. 130200)	(1)	(Ectoin)	1,00
Parfüm		Parfum	1,00
Demin. Wasser		Aqua (Water)	8,00

Bezugsquellen:

- (1) Merck KGaA
- (2) Zschimmer & Schwarz

Beispiel 9Duschgel

ROHSTOFF	Art.-Nr.	INCI	Gew.-%
A			
Timiron Splendid Green	1.17477	(1) CI 77891 (Titanium Dioxide), Mica, Silica	0,10
Keltrol T		(2) Xanthan Gum	0,75
Wasser, demineralisiert		Aqua Water)	62,10

<b>B</b>			
Plantacare 2000		(3) Decyl Glucoside	20,00
Texapon ASV		(3) Magnesium Oleth Sulfate, Sodium Oleth Sulfate, Magnesium Laureth-8 Sulfate, Sodium Laureth-8 Sulfate, Magnesium Laureth Sulfate, Sodium Laureth Sulfate	0,65
Bronidox L		(3) Propylene Glycol 5-Bromo-5-Nitro-1,3-dioxane	0,20
Parfümöl Everest 79658 SB		(4) Parfum	0,05
MERCARE® Ectoin	130200	(1) (Ectoin)	1,00
<b>C</b>			
Citronensäure Monohydrat	130137	(1) Citric Acid	0,15
Wasser, demineralisiert		Aqua (Water)	10,00

Herstellung:

Für Phase A wurde das Pigment in das Wasser eingerührt. Keltrol T wurde unter Rühren langsam eingestreut und es wurde gerührt, bis es gelöst war. Die Phasen B und C wurden nacheinander hinzugefügt, und es wurde dabei langsam gerührt, bis alles homogen verteilt war.

Bezugsquellen:

- (1) Merck KGaA
- (2) Kelco
- (3) Cognis GmbH
- (4) Haarmann & Reimer GmbH

Beispiel 10Babypuder

ROHSTOFF	Art.-Nr.	INCI	Gew.-%
<b>A</b>			
IR 3535 TM	111887	(1) Ethylbutylacetylaminopropionate	4,00
<b>B</b>			
Magnesiumhydroxid-carbonat	105827	(1) Magnesium Carbonate Hydroxide	10,00



Dry Flo PC		(2) Aluminium Starch	86,00
		Octenylsuccinate	
MERCARE® Ectoin	130200	(1) (Ectoin)	1,00

Herstellung:

Phase B wurde vorgelegt und mit einem Propellerrührer gemischt. Unter Rühren wurde tropfenweise Phase A zugeben.

Bezugsquellen:

- (1) Merck KGaA
- (2) National Starch & Chemical

Beispiel 11O/W After Sun Lotion

ROHSTOFF	Art.-Nr.	INCI	Gew.-%
<b>A</b>			
MERCARE® Bisabolol	130170	(1) Bisabolol	0,30
Montanov 68		(2) Cetearyl Alcohol, Cetearyl Glucoside	4,00
Miglyol 812, Neutralöl		(3) Caprylic/Capric Triglyceride	12,00
Mirasil CM5		(4) Cyclomethicone	2,00
Mirasil DM 350		(4) Dimethicone	1,00
<b>B</b>			
Wasser, demineralisiert		Aqua (Water)	77,20
Glycerin (87% reinst)	104091	(1) Glycerin	3,00
Konservierungsmittel			q.s.
MERCARE® Ectoin	130200	(1) (Ectoin)	1,00
<b>C</b>			
Rhodicare-S		(4) Xanthan Gum	0,50

Herstellung:

Phasen A und B wurden getrennt auf 75°C erhitzt, Phase C wurde bei 75°C unter Rühren langsam zu B zugegeben und es wurde gerührt, bis eine homogene Mischung entstand. Anschließend wurde Phase A zu der Mischung B/C gegeben und homogenisiert. Unter Rühren wurde die erhaltene Mischung auf Raumtemperatur abgekühlt.

Bezugsquellen:

- (1) Merck KGaA
- (2) Seppic
- (3) Hüls AG
- (4) Rhodia GmbH

Beispiel 12Sonnenschutzlotion (W/O)

ROHSTOFF	Art.-Nr.	INCI	Gew.-%
<b>A</b>			
Eusolex 8300	105385	(1) 4-Methylbenzylidene Camphor	4,00
Eusolex 2292	105382	(1) Octylmethoxycinnamate, BHT	7,00
Abil WE 09		(2) Polyglyceryl-4-Isostearate, Cetyl Dimethicone Copolyol, Hexyl Laurate	5,00
Jojobaöl		(3) Buxus Chinensis (Jojoba Oil)	3,00
Cetiol V		(4) Decyloleate	3,00
Prisorine 2021		(5) Isopropyl Isostearate	2,00
Paracera M		(6) Microwax	1,00
Miglyol 812, Neutralöl		(7) Caprylic/Capric Triglyceride	3,00
Propyl-4-hydroxybenzoat	1.07427	(1) Propylparaben	0,05
<b>B</b>			
Eusolex T-Aqua	105401	(1) Aqua (Water), Titanium Dioxide, Alumina, Sodium Metaphosphate, Phenoxyethanol, Sodium Methylparaben	16,00
Glycerin (87% reinst)	104091	(1) Glycerin	2,00
Natriumchlorid	106400	(1) Sodium Chloride	0,40
MERCARE® Ectoin	130200	(1) (Ectoin)	1,00
Wasser, demineralisiert		Aqua (Water)	53,40
Methyl-4-hydroxybenzoat	106757	(1) Methylparaben	0,15

Herstellung:

Phase B wurde auf 80°C und Phase A wurde auf 75°C erhitzt. Phase B wurde langsam in Phase A eingerührt. Das Gemisch wurde homogenisiert und unter Rühren abgekühlt.

Bezugsquellen:

- (1) Merck KGaA
- (2) Th. Goldschmidt AG

- (3) Henry Lamotte GmbH
- (4) Cognis GmbH
- (5) Unichema Chemie GmbH
- (6) Paramelt
- (7) Hüls AG

**Beispiel 13****Zahngel**

ROHSTOFF	Art.-Nr.	INCI	Gew.-%
<b>A</b>			
Natriumfluorid	106441	(1) Sodium Fluoride	0,06
Karion F flüssig	152698	(1) Sorbitol	48,39
Natriumbenzoat	106290	(1) Sodium Benzoate	0,16
Natriumsaccharinat			0,16
MERCARE® Ectoin	130200	(1) (Ectoin)	1,00
Wasser, demineralisiert		Aqua (Water)	29,12
<b>B</b>			
MERCARE® Olaflur	111680	(1) Olaflur, Propylene Glycol	1,17
Bromchlorophen	1.03281	(1) Bromochlorophene	0,08
Aroma 35049		(2)	0,78
<b>C</b>			
Polyethylenglycol 400	807485	(1) PEG-8	2,34
Tego Betain ZF		(3) Cocamidopropyl Betaine	3,89
Sicomet Patent Blau (E131), 0,1% in Wasser		(4)	0,62
<b>D</b>			
Sident 12		(5) Silica	7,40
Sipemat 22 S		(5) Hydrated Silica	5,84

**Herstellung:**

Phasen A und B wurden getrennt vorgemischt. Phase C wurde auf 50°C erhitzt. Phasen A und B wurden in die Phase C eingerührt und unter Vakuum vermischt. Nach langsamer Zugabe von Phase D wurde unter Vakuum homogenisiert. Es wurde weiter unter Vakuum gerührt, bis das Gel klar war.

Bezugsquellen:

- (1) Merck KGaA
- (2) Crissa Drebing GmbH
- (3) Th. Goldschmidt AG
- (4) BASF AG
- (5) Degussa AG

Beispiel 14Mundwasser-Konzentrat

ROHSTOFF		Gew.-%
MERCARE® Ectoin	(1)	1,00
N-Cetylpyridiniumchlorid (Art.-Nr. 102340)	(1)	0,50
Ethanol (96%) (Art.-Nr. 100971)	(1)	70,00
Pfefferminz-Aroma 77526-34	(2)	0,15
Wasser, demineralisiert		Ad 100,00

Herstellung:

Alle Bestandteile wurden bis zur klaren Lösung gerührt.

Bezugsquellen:

- (1) Merck KGaA
- (2) Givaudan-Roure, Dortmund

Beispiel 15Lippenbalsam

ROHSTOFF	INCI	Gew.-%
Ectoin (Art.-Nr. 130200)	(1) (Ectoin)	1,00
Tagat S2	(2) PEG-20 Glyceryl Stearate	10,00
Lanette O	(3) Cetearyl Alcohol	20,00
Glycerin (87%) (Art.-Nr. 104091)	(1) Glycerin	20,00
Vaseline	(4) Petrolatum	35,00

Herstellung

Alle Bestandteile wurden auf 75°C erhitzt und anschließend unter Rühren auf Raumtemperatur abgekühlt.

Bezugsquellen:

- (1) Merck KGaA
- (2) Goldschmidt GmbH
- (3) Cognis GmbH
- (4) Schumann Sasol

Beispiel 16Lip Gloss

ROHSTOFF	Art.-Nr.	INCI	Gew.-%
A			
Perlglanzpigmente		(1)	10,00
B			
Indopol H 100		(2) Polybutene	59,95
Bentone Gel MIO V		(3) Quaternium-18 Hectorite, Propylene Carbonate Paraffinum Liquidum (Mineral Oil)	20,00
Eutanol G		(4) Octyldodecanol	6,00
MERCARE®	130180	(1) Tocopheryl Acetate	1,00
Tocopherolacetat			1,00
Dow Corning 1403 Fluid		(5) Dimethiconol, Dimethicone,	3,00
Propyl-4-hydroxybenzoat	1.07427	(1) Propylparabene	0,05
C			
MERCARE® Ectoin		(1) (Ectoin)	1,00

Herstellung:

Alle Bestandteile der Phase B wurden zusammen eingewogen, erhitzt (60-70°C) und gut durchgerührt, bis eine homogene Masse entstand. Dann wurden die Phasen B und C zugegeben und nochmals durchrührt. Die homogene Mischung wurde bei 50-60°C abgefüllt.

Bezugsquellen:

- (1) Merck KGaA
- (2) Amoco
- (3) Rheox
- (4) Cognis GmbH
- (5) Dow Corning

**Beispiel 17**Lippenherpescreme

ROHSTOFF	INCI	Gew.-%
Ectoin (Art.-Nr. 130200)	(1) (Ectoin)	1,00
Aciclovir	(9-[(2-Hydroxyethoxy)-methyl]guanin)	5,00
Tagat S2	(2) PEG-20 Glyceryl Stearate	10,00
Lanette O	(3) Cetearyl Alcohol	20,00
Glycerin (87%) (Art.-Nr. 104091)	Glycerin	20,00
Vaseline	(4) Petrolatum	35,00
Demin. Wasser	Aqua (Water)	ad 100

Herstellung:

Alle Bestandteile wurden auf 75°C erhitzt und anschließend unter Rühren auf Raumtemperatur abgekühlt.

Bezugsquellen:

- (1) Merck KGaA
- (2) Goldschmidt GmbH
- (3) Cognis GmbH
- (4) Schumann Sasol

Die in den Beispielen 1 bis 17 hergestellten topischen Zusammensetzungen werden zum Schutz der Streßproteine auf die Haut appliziert.

**Beispiel 18**Hydrogel mit Ectoin

ROHSTOFF	Art.-Nr.	INCI	Gew.-%
<b>A</b>			
TIMIRON®Splendid Gold	117474	(1) CI 77891 (TITANIUM DIOXIDE), MICA, SILICA	0,10
Carbopol Ultrez 10		(2) CARBOMER	0,40
Wasser, demineralisiert		AQUA (WATER)	67,70
<b>B</b>			
RonaCare™ Ectoin	130200	(1) ECTOIN	1,00
Tris(hydroxymethyl)amino-methan	130132	(1) TROMETHAMINE	0,60
Germaben II		(3) PROPYLENE GLYCOL, DIAZOLIDINYL, UREA, METHYL PARABEN, PROPYL PARABEN	0,20
Wasser, demineralisiert		AQUA (WATER)	10,00
<b>C</b>			
Lubrajel DV		(4) PROPYLENE GLYCOL, POLYGLYCERYLMETHACRYLATE	18,00
<b>D</b>			
Lubrajel Oil		(4) PVM/MA COPOLYMER, PROPYLENE GLYCOL, GLYCERYL POLYMETHACRYLATE	2,00

Herstellung:

Das Perlglanzpigment wurde im Wasser der Phase A dispergiert und das Carbopol wurde unter Rühren zugegeben. Nach vollständiger Lösung wurde die vorgelöste Phase B eingerührt. Zuletzt wurden die Phasen C und D zugegeben.

Bemerkungen:

opakes, goldschimmerndes Gel

pH-Wert (25°C): 6,5

Viskosität: 60 000 mPa·s (Brookfield RVT, Spindel C, 5 Upm, Helipath) bei 25°C

Bezugsquellen:

- (1) Merck KGaA
- (2) BF Goodrich GmbH
- (3) ISP Global Technologies
- (4) Guardian

Beispiel 19After-Shave Soft-Cream

ROHSTOFF	Art.-Nr.	INCI	Gew.-%
<b>A</b>			
Eumulgin B1		(1) CETEARETH-12	0,50
Eumulgin B2		(2) CETEARETH-20	0,50
Cutina MD-V		(1) GLYCERYL STEARATE	3,00
Cetiol LC		(1) COCO-CAPRYLATE CAPRATE	5,00
Carbopol Ultrez 10		(2) CARBOMER	0,30
<b>B</b>			
Wasser, demineralisiert		AQUA (WATER)	66,10
Glycerin (87% reinst)	104091	(3) GLYCERIN	3,00
Ethanol (96% reinst)	100971	(3) ALCOHOL	20,00
Menthol, krist.	105995	(3) MENTHOL	0,30
Tris(hydroxymethyl)amino- methan	130132	(3) TROMETHAMINE	0,30
RonaCare™ Ectoin	130200	ECTOIN	1,00

Herstellung:

Die Phasen A und B wurden getrennt auf 80°C erhitzt. Die Phase A wurde unter Rühren zu Phase B gegeben wurde homogenisiert und anschließend unter Rühren auf Raumtemperatur abgekühlt.

Bemerkungen:

pH-Wert (25°C): 7,25

Viskosität (25°C): 34 000 mPa·s (Brookfield RVT, Spindel C, 5 Upm, Helipath)

Bezugsquellen:

- (1) Cognis GmbH
- (2) BF Goodrich GmbH
- (3) Merck KGaA



**Beispiel 20****Evening-Creme mit RonaCare™ Ectoin**

<b>ROHSTOFF</b>	<b>Art.-Nr.</b>	<b>INCI</b>	<b>Gew.-%</b>
<b>A</b>			
TIMIRON®Splendid Gold	117474	(1) CI 77891 (TITANIUM DIOXIDE), MICA, SILICA	2,00
Carbopol ETD 2001		(2) CARBOMER	0,50
Citronensäure q.s.	102895	(1) CITRIC ACID	
Wasser, demineralisiert		AQUA (WATER)	40,00
<b>B</b>			
1,2-Propandiol	107478	(1) PROPLENE GLYCOL	3,00
RonaCare™ Ectoin	130200	(1) ECTOIN	1,00
Wasser, demineralisiert		AQUA (WATER)	28,45
Konservierungsmittel			
<b>C</b>			
Hostaphat KL 340 N		(3) DILAURETH-4 POSPHATE	3,00
Cetylalkohol	100989	(1) CETYL ALCOHOL	2,00
Paraffin flüssig	107162	(1) PARAFFINUM LIQUIDUM (MINERAL OIL)	10,00
Cetiol V		(4) DECYL OLEATE	6,00
<b>D</b>			
Triethanolamin reinst	108377	(1) TRIETHANOLAMINE	0,35
Wasser, demineralisiert		AQUA (WATER)	3,50
<b>E</b>			
Parfüm Vogue 2309334		(5) PARFUM	0,20

**Herstellung:**

Das Perlglanzpigment wurde im Wasser der Phase A dispergiert. Eventuell wurde mit einigen Tropfen Citronensäure gesäuert, um die Viskosität zu vermindern. Carbopol wurde unter Rühren eingestreut. Nach vollständiger Lösung wurde die vorgelöste Phase B langsam eingerührt. Phase A/B und Phase C wurden auf 80°C erhitzt, Phase C wurde in Phase A/B eingerührt, homogenisiert, mit Phase D neutralisiert, nochmals homogenisiert und unter Rühren abgekühlt.

**Bemerkungen:**

pH-Wert (24°C): 5,8

Viskosität: 33000 mPa·s (Brookfield RVT, Spindel C, 5 Upm, Helipath), 24°C

**Beispiel 21**Pre-Solarium Soft-Creme mit RonaCare™ Ectoin

ROHSTOFF	Art.-Nr.	INCI	Gew.-%
<b>A</b>			
Paraffin dickflüssig	107160	(1) PARAFFINUM LIQUIDUM (MINERAL OIL)	10,00
Cetiol S		(2) DIOCTYLCYCLOHEXANE	2,50
Isopropylpalmitat		(2) ISOPROPYL PALMITATE	6,50
Miglyol 812 N		(3) CAPRYLIC/CAPRIC TRIGLYCERIDE	1,00
Sonnenblumenöl		(4) HELIANTHUS ANNUUS (SUNFLOWER SEED OIL)	5,00
OXYNEX®K flüssig	108324	(1) PEG-8, TOCOPHEROL, ASCORBYL, PALMITATE, ASCORBIC ACID, CITRIC ACID	0,10
<b>B</b>			
Carbopol ETD 2001		(5) CARBOMER	0,30
<b>C</b>			
Wasser, demineralisiert		AQUA (WATER)	68,40
RonaCare™ Ectoin	130200	(1) ECTOIN	1,00
Sisterna L70-C		(6) AQUA (WATER), SUCROSE LAURATE, ALCOHOL	5,00
Natronlauge, 10%ig	105588	(1) SODIUM HYDROXIDE	0,00
Konservierungsmittel			0,00
<b>D</b>			
Parfümöl Nikita		(7) PARFUM	0,20

Herstellung:

Phase B wurde in Phase A dispergiert. Die vorgelöste Phase C wurde unter Rühren zu Phase A/B gegeben, neutralisiert, homogenisiert und die Phase D wurde unter Rühren zugegeben.

Bemerkungen:

pH-Wert (25°C): 5,5-6,5

Viskosität: 113000 mPa·s (Brookfield RVT, Spindel C, 10 Upm, Helipath), 25°C

Bezugsquellen:

- (1) Merck KGaA
- (2) Cognis GmbH
- (3) Condea Chemie GmbH
- (4) Gustav Heess GmbH
- (5) BF Goodrich GmbH
- (6) Sisterna C.V./ Dai-Ichi
- (7) Dragoco

Beispiel 22Reichhaltige Nachtcreme mit RonaCare™ Ectoin

ROHSTOFF	Art.-Nr.	INCI	Gew.-%
<b>A</b>			
Isolan GI 34		(1) POLYGLYCERYL-4-ISOSTEARATE	1,00
Abil EM 90		(1) CETYL DIMETHICONE COPOLYOL	2,00
Paracera W 80		(2) CERESIN (MICROCRYSTALLINE WAX)	1,50
Cutina HR		(3) HYDROGENATED CASTOR OIL	0,50
Cetiol V		(3) DECYL OLEATE	10,00
Dragoxat EH		(4) OCTYL OCTANOATE	5,00
Miglyol 812 N		(5) CAPRYLIC/CAPRIC TRIGLYCERIDE	10,00
<b>B</b>			
Glycerin (87% reinst)	104091	(6) GLYCERIN	2,00
Magnesiumsulfat Heptahydrat	105882	(6) MAGNESIUM SULFATE	1,00
RonaCare™ Ectoin	130200	(6) ECTOIN	1,00
Wasser, demineralisiert		AQUA (WATER)	66,00
Konservierungsmittel			
<b>C</b>			
Parfümöl (q.s.)			

Herstellung:

Phase A und Phase B wurden getrennt auf 80°C erhitzt. Phase B wurde unter Rühren zu Phase A gegeben, homogenisiert und bei ca. 35°C wurde Phase C zugegeben. Unter Rühren wurde auf Raumtemperatur abgekühlt.

Bemerkungen:

Viskosität: 6500 mPa·s (Brookfield RVT, Spindel C, 20 Upm, Helipath), 25°C

Bezugsquellen:

- (1) Th. Goldschmidt AG
- (2) Paramelt
- (3) Cognis GmbH
- (4) Dragoco Gerberding & Co. AG
- (5) Condea Chemie GmbH
- (6) Merck KGaA

Beispiel 23Hautpflegecreme mit RonaCare™ Ectoin

ROHSTOFF	Art.-Nr.	INCI	Gew.-%
<b>A</b>			
Paraffin dickflüssig	107160	(1) PARAFFINUM LIQUIDUM (MINERAL OIL)	8,00
Tego Care 150		(2) GLYCERYL STEARATE, STEARETH-25, CETETH-20, STEARYL ALCOHOL	10,00
Lanette O		(3) CETEARYL ALCOHOL	1,50
Isopropylpalmitat		(3) ISOPROPYL PALMITATE	5,00
Abil Wax 2434		(2) STEAROXY DIMETHICONE	1,60
Miglyol 812 N		(4) CAPRYLIC/CAPRIC TRIGLYCERIDE	2,00
Dow Corning 200 Fluid (350 cs)		(5) DIMETHICONE	0,30
<b>B</b>			
Glycerin (87% reinst)	104091	(1) GLYCERIN	3,00
RonaCare™ Ectoin	130200	(6) ECTOIN	1,00
Wasser, demineralisiert		AQUA (WATER)	67,60
Konservierungsmittel			
<b>C</b>			
Parfümöl (q.s.)			

Herstellung:

Phase A wurde auf 75°C erhitzt. Phase B wurde auf 80°C erhitzt und wurde unter Rühren zu Phase A gegeben, homogenisiert und bei ca. 35°C wurde Phase C zugegeben. Unter Rühren wurde auf Raumtemperatur abgekühlt.

Bemerkungen:

pH-Wert (25°C): 5,1

Viskosität: 342000 mPa·s (Brookfield RVT, Spindel C, 2,5 Upm, Helipath),  
bei 24°C

Bezugsquellen:

- (1) Merck KGaA
- (2) Th. Goldschmidt AG
- (3) Cognis GmbH
- (4) Condea Chemie GmbH
- (5) Dow Corning

**Beispiel 24**Erfrischende Creme mit RonaCare™ Ectoin (W/O)

ROHSTOFF	Art.-Nr.	INCI	Gew.-%
<b>A</b>			
Paraffin flüssig	107162	(1) PARAFFINUM LIQUIDUM (MINERAL OIL)	8,00
Arlacel P135		(2) PEG-30 DIPOLYHYDROXYSTEARATE	5,50
Miglyol 812 N		(3) CAPRYLIC/CAPRIC TRIGLYCERIDE	4,00
Arlamol HD		(2) ISOHEXADECANE	6,00
<b>B</b>			
Wasser, demineralisiert		AQUA (WATER)	46,00
Glycerin (87% reinst)	104091	(1) GLYCERIN	4,00
RonaCare™ Ectoin	130200	(1) ECTOIN	1,00
Magnesiumsulfat Heptahydrat	105882	(1) MAGNESIUM SULFATE	0,50
Konservierungsmittel			

C  
Ethanol 96% reinst 100971 (1) ALCOHOL 25,00

Herstellung:

Phase A und Phase B wurden separat auf 75°C erhitzt. Phase B wurde unter Rühren zu Phase A gegeben, homogenisiert und bei ca. 30°C wurde Phase C zugegeben. Unter Rühren wurde auf Raumtemperatur abgekühlt.

Bemerkungen:

Viskosität: 41000 mPa·s (Brookfield RVT, Spindel C, 5 Upm, Helipath), bei 24°C

Bezugsquellen:

- (1) Merck KGaA
- (2) Uniqema
- (3) Condea Chemie GmbH

Beispiel 25Pflegende Hautcreme mit RonaCare™ Ectoin (W/O)

ROHSTOFF	Art.-Nr.	INCI	Gew.-%
<b>A</b>			
Paraffin dickflüssig	107160	(1) PARAFFINUM LIQUIDUM (MINERAL OIL)	10,00
Hostacerin WO		(2) POLYGLYCERYL-2-SESQUIISOSTEARATE, CERA ALBA (BEESWAX), CERA MICROCRISTALLINA (MICROCRYSTALLINE WAX), PARAFFINUM LIQUIDUM (MINERAL OIL), MAGNESIUM STEARATE, ALUMINUM STEARATE	6,00
Isopropylpalmitat		(3) ISOPROPYL PALMITATE	8,00
Paracera M		(4) MICROWAX	3,00
Vaseline		(5) PETROLATUM	3,00
<b>B</b>			
Wasser, demineralisiert		(1) AQUA (WATER)	65,00
Glycerin (87% reinst)	104091	(1) GLYCERIN	4,00
RonaCare™ Ectoin	130200	ECTOIN	1,00
Konservierungsmittel			

Herstellung:

Phase A und Phase B wurden auf 80°C erhitzt. Phase B wurde unter Rühren zu Phase A gegeben, homogenisiert und unter Rühren wurde auf Raumtemperatur abgekühlt.

Bemerkungen:

Viskosität: 220000 mPa·s (Brookfield RVT, Spindel D, 5 Upm, Helipath), bei 24°C

Bezugsquellen:

- (1) Merck KGaA
- (2) Clariant GmbH
- (3) Cognis GmbH
- (4) Paramelt
- (5) Schümann Sabol

**Beispiel 26**W/O-W-Nachtcreme mit RonaCare™ Ectoin

ROHSTOFF	Art.-Nr.	INCI	Gew.-%
A			
Brij 721 P		(1) STEARETH-21	2,00
Brij 72		(1) STEARETH-2	3,00
Arlacel P135		(1) PEG-30 DIPOLYHYDROXYSTEARATE	1,50
Jojobaöl		(2) BUXUS CHINENSIS (JOJOBA OIL)	8,00
RonaCare™ Tocopherolacetat	130180	(3) TOCOPHERYL ACETATE	1,00
Lanette O		(4) CETEARYL ALCOHOL	1,00
Stearinsäure	100671	(3) STEARIC ACID	1,50
Mirasil CM 5		(5) CYCLOMETHICONE	1,00
B			
Glycerin (87% reinst)	104091	(3) GLYCERIN	4,00
Konservierungsmittel			
RonaCare™ Ectoin	130200	ECTOIN	1,00
Wasser, demineralisiert		AQUA (WATER)	76,00
Natronlauge, 10%ig	105588	(3) SODIUM HYDROXIDE	

Herstellung:

Phase A und Phase B wurden auf 75°C erhitzt. Phase A wurde langsam in Phase B eingerührt, homogenisiert, evtl. mit Natronlauge neutralisiert und unter Rühren abgekühlt.

Bemerkungen:

pH-Wert (22°C): 5,7

Viskosität 24°C: 42000 mPa·s (Brookfield RVT, Spindel C, 5 Upm, Helipath)

Bezugsquellen:

- (1) Uniqema
- (2) Gustav Heess GmbH
- (3) Merck KGaA
- (4) Cognis GmbH
- (5) Rhodia GmbH

Beispiel 27Sprühbare Sonnenschutzmilch mit RonaCare™ Ectoin

ROHSTOFF	Art.-Nr.	INCI	Gew.-%
A			
EUSOLEX® 2292	105382	(1) OCTYL METHOXYCINNAMATE, BHT	7,50
EUSOLEX® 4360	105376	(1) BENZOPHENONE-3	2,50
EUSOLEX® HMS	111412	(1) HOMOSALATE	7,00
Hetester PHA		(2) PROPYLENE GLYCOL ISOCETETH-3 ACETATE	5,00
Volpo S-2		(3) STEARETH-2	0,40
Volpo S-10		(3) STEARETH-10	0,80
Pemulen TR-2		(4) ACRYLATES/C10-30 ALKYL ACRYLATE CROSSPOLYMER	0,18
Performa V 825		(5) SYNTHETIC WAX	0,80
Dow Corning 200 (100 cs)		(6) DIMETHICONE	1,00
OXYNEX® K flüssig	108324	(1) PEG-8, TOCOPHEROL, ASCORBYL PALMITATE, ASCORBIC ACID, CITRIC ACID	0,10
B			
RonaCare™ Ectoin	130200	(1) ECTOIN	1,00



Wasser, demineralisiert		AQUA (WATER)	49,82
Konservierungsmittel,			
C			
Wasser, demineralisiert		AQUA (WATER)	20,00
EUSOLEX® 232	105372	(1) PHENYLBENZIMIDAZOLE	1,00
		SULFONIC ACID	
Propylenglykol, 1,2-		(7) PROPYLENE GLYCOL	2,00
Triethanolamin reinst	108377	(1) TRIETHANOLAMINE	0,90

Herstellung:

Phase A und Phase B wurden auf 80°C erhitzt. Phase B wurde unter Rühren zu Phase A gegeben, bei Raumtemperatur mit Phase C neutralisiert und homogenisiert.

Bemerkungen:

pH-Wert (21°C): 7,0

Viskosität: wäßrig

Bezugsquellen:

- (1) Merck KGaA
- (2) Paroxite Ltd.
- (3) Croda GmbH
- (4) BF Goodrich GmbH
- (5) New Phase Technologies
- (6) Dow Corning
- (7) Biesterfeld

Beispiel 28OW-Creme mit RonaCare™ Ectoin

ROHSTOFF	Art.-Nr.	INCI	Gew.-%
A			
Tego Care 150		(1) GLYCERYL STEARATE, STEARETH-25, CETETH-20, STEARYL ALCOHOL	8,00
Lanette 18		(2) STEARYL ALCOHOL	1,00
Isopropylpalmitat		(2) ISOPROPYL PALMITATE	3,00
Jojobaöl		(3) BUXUS CHINENSIS (JOJOBA OIL)	7,00

B				
RonaCare™	130200	(4)	ECTOIN	1,00
Glycerin (87% reinst)	104091	(4)	GLYCERIN	3,00
Konservierungsmittel				
Wasser, demineralisiert			AQUA (WATER)	77,00

Herstellung:

Phasen A und B wurden auf 80°C erhitzt. Phase B wurde unter Rühren zu Phase A gegeben, homogenisiert und kaltgerührt.

Bemerkungen:

pH-Wert (23°C): 5,4

Viskosität (24°C): 95000 mPa·s (Brookfield RVT, Spindel C, 5 Upm, Helipath)

Bezugsquellen:

- (1) Goldschmidt AG
- (2) Cognis GmbH
- (3) Gustav Heess GmbH
- (4) Merck KGaA

Beispiel 29OW-Feuchtigkeitscreme mit RonaCare™ Ectoin

ROHSTOFF	Art.-Nr.	INCI	Gew.-%
A			
RonaCare™ Ectoin	130200	(1) ECTOIN	1,00
Glycerin (87% reinst)	104091	(1) GLYCERIN	3,00
Konservierungsmittel			
Wasser, demineralisiert		AQUA (WATER)	76,20
B			
Sisterna SP30-C		(2) SUCROSE DISTEARATE	2,70
Sisterna SP70-C		(2) SUCROSE STEARATE	0,90
Cetiol OE		(3) DICAPRYLYL ETHER	5,00
Miglyol 812	106175	(1) CAPRYLIC/CAPRIC TRIGLYCERIDE	2,00
Isopropylpalmitat		(3) ISOPROPYL PALMITATE	2,00
Cegesoft C 24		(3) OCTYL PALMITATE	7,00
Carbopol ETD 2001		(4) CARBOMER	0,20
C			
Natronlauge, 10%ig	105588	(1) SODIUM HYDROXIDE	

Herstellung:

Phase A wurde auf 75°C erhitzt, Phase B wurde in der Kälte gut vorgemischt, anschließend auf 75°C erhitzt. danach wurde Phase B unter Rühren zu Phase A gegeben, homogenisiert, neutralisiert und kaltgerührt.

Bemerkungen:

pH-Wert (22°C): 6,5

Viskosität (21°C): 109000 mPa·s (Brookfield RVT, Spindel C, 5 Upm, Helipath)

Bezugsquellen:

- (1) Merck KGaA
- (2) Sisterna C.V./ Dai-Ichi
- (3) Cognis GmbH
- (4) BF Goodrich GmbH

**Beispiel 30**

Durch in vitro Versuche wurde festgestellt, daß humane Hautzellen, die mit Ectoin behandelt waren, sich bedeutend besser gegen Streß schützen können als unbehandelte Hautzellen. Dazu wurden primäre humane Keratinozyten auf mikroskopischen Objektträgern verteilt und 3 Tage lang bei 37°C unter Standardbedingungen in KGM-2-Medium (Cell Systems) kultiviert. Die humanen Keratinozyten wurden bis zu einer Konfluenz von ungefähr 60% inkubiert und danach wurde ein Teil der Kultur mit 1% Ectoin, bezogen auf den Überstand des Kulturmediums, behandelt. Der unbehandelte Teil der Kultur diente als Kontrolle. Nach der Behandlung wurden die humanen Keratinozyten weitere 16 Stunden bei 37°C inkubiert. Danach wurden die Kulturen einem Hitzeschock ausgesetzt. Dabei wurde die Temperatur rasch von 37°C auf 44°C erhöht. Die Versuchsdurchführung erfolgte nach Holland et al. (1993), J. Invest Dermatol. 101:196-199. Nach dieser Hitzeschockbehandlung erfolgte eine Nachinkubation bei 37°C für 2 Stunden. Danach wurden die Zellen fixiert. Die Fixierung erfolgte in drei Stufen:

- Fixierlösung A (1%  $\text{CH}_3\text{COOH}$ /40% Ethanol in deionisiertem Wasser (v/v), 4°C), 5 min
- Fixierlösung B (96% Ethanol in deionisiertem Wasser (v/v), 4°C), 5 min
- Fixierlösung A, 5 min.

Die produzierten Streßproteine wurden durch Immunofluoreszenz gefärbt. Dazu wurden die folgenden Schritte durchgeführt:

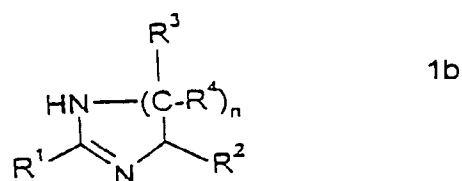
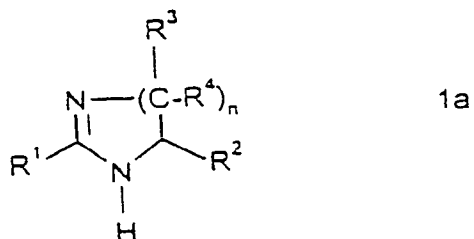
- Blockieren unspezifischer Bindungsstellen mit Blockierungsreagenz (10% BSA in Phosphatpuffer): 45 min, 37°C
- Inkubation mit dem Primärantikörper anti HSP 72/73 (1:200, Verdünnung in Phosphatpuffer): 45 min, 37°C
- Inkubation mit dem FITC-konjugierten Sekundärantikörper Ziege anti Maus (1 : 200, Verdünnung in Phosphatpuffer): 45 min, 37°C
- Eindecken der Präparate mit Fluoreszenz-Eindeckmedium und Deckgläsern.

Die Streßproteine wurden quantitativ unter einem Mikroskop (BX40, Filter: WB, Brenner: U-RFL-T, Olympus) als HSP 72/73 bestimmt.

Die Ergebnisse dieser Untersuchung werden in Abbildung 2 gezeigt. Wie in der darin aufgeführten mikroskopischen Beurteilung der zellulären Streßantwort von unbehandelten und mit Ectoin behandelten Kulturen ersichtlich ist, kam es bei einer Vorbehandlung mit Ectoin zu einer bedeutend schnelleren Induktion von HSP 72/73 Streßproteinen im Verhältnis zu unbehandelten Kulturen. Insbesondere kam es bei den mit Ectoin vorbehandelten Hautzellen zu einem HSP 72/73 Konzentrationsmaximum schon nach 30 Minuten, während die Konzentration bei den unbehandelten Hautzellen der HSP 72/73 Streßproteinen erst bei 60 Minuten 100% betrug.

## Patentansprüche

1. Verwendung mindestens einer Verbindung, gewählt aus einer Verbindung der Formel 1a, 1b



$\text{R}^1$	H oder Alkyl,
$\text{R}^2$	H, COOH, COO-Alkyl oder CO-NH- $\text{R}^5$ ,
$\text{R}^3$ und $\text{R}^4$	jeweils unabhängig voneinander H oder OH,
$n$	1, 2 oder 3,
$\text{R}^5$	H, Alkyl, einen Aminosäurerest, Dipeptidrest oder Tripeptidrest, und
Alkyl	einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen

bedeuten,  
zum Schutz der Streßproteine in der Haut.

2. Verwendung nach Anspruch 1 in Form einer topischen Zusammensetzung.
3. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens eine gemäß Anspruch 1 verwendete Verbindung in einer topischen Zusammensetzung in einer Menge von 0,0001 bis 50 Gew.-%, bezogen auf die Zusammensetzung, vorliegt.
4. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß (S)-1,4,5,6-Tetrahydro-2-methyl-4-pyrimidincarbonsäure und/oder (S, S)-1,4,5,6-Tetrahydro-5-hydroxy-2-methyl-4-pyrimidincarbonsäure verwendet werden.

1/2

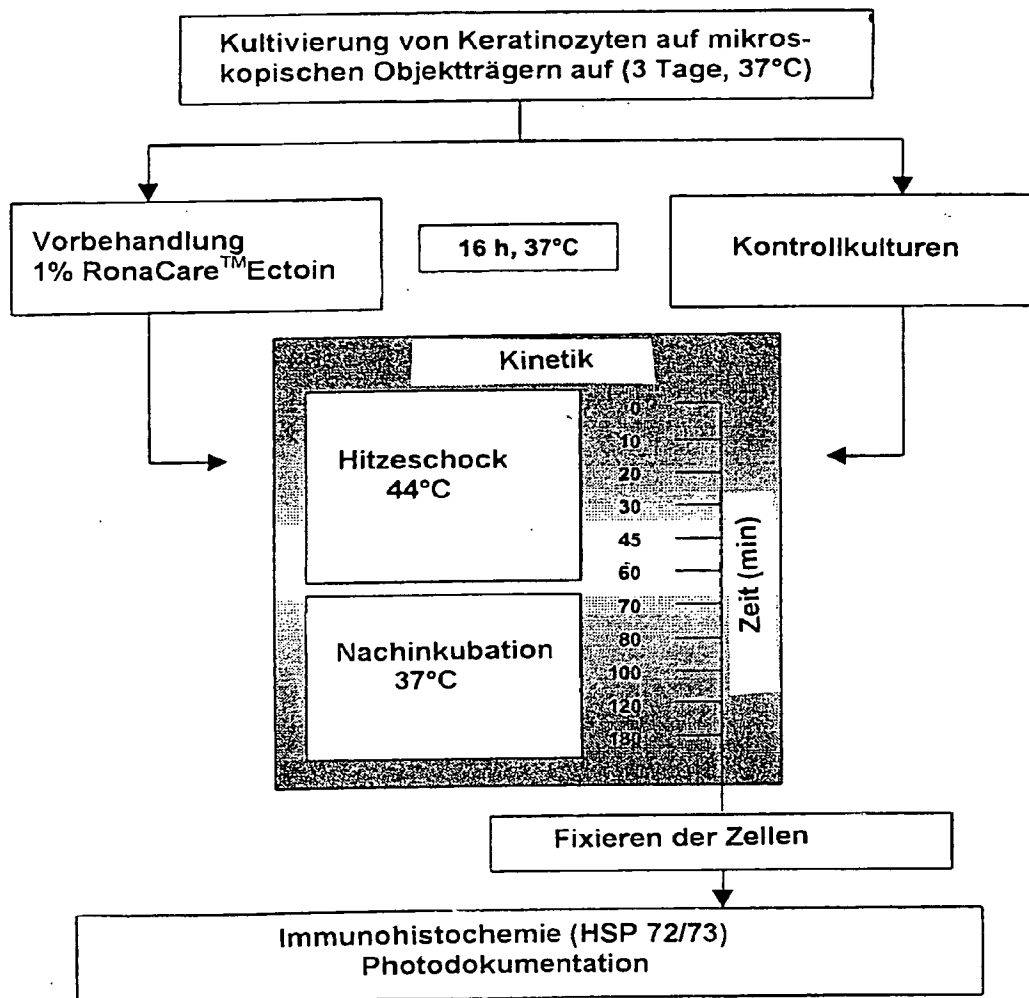


Abb. 1: HSP-Untersuchung

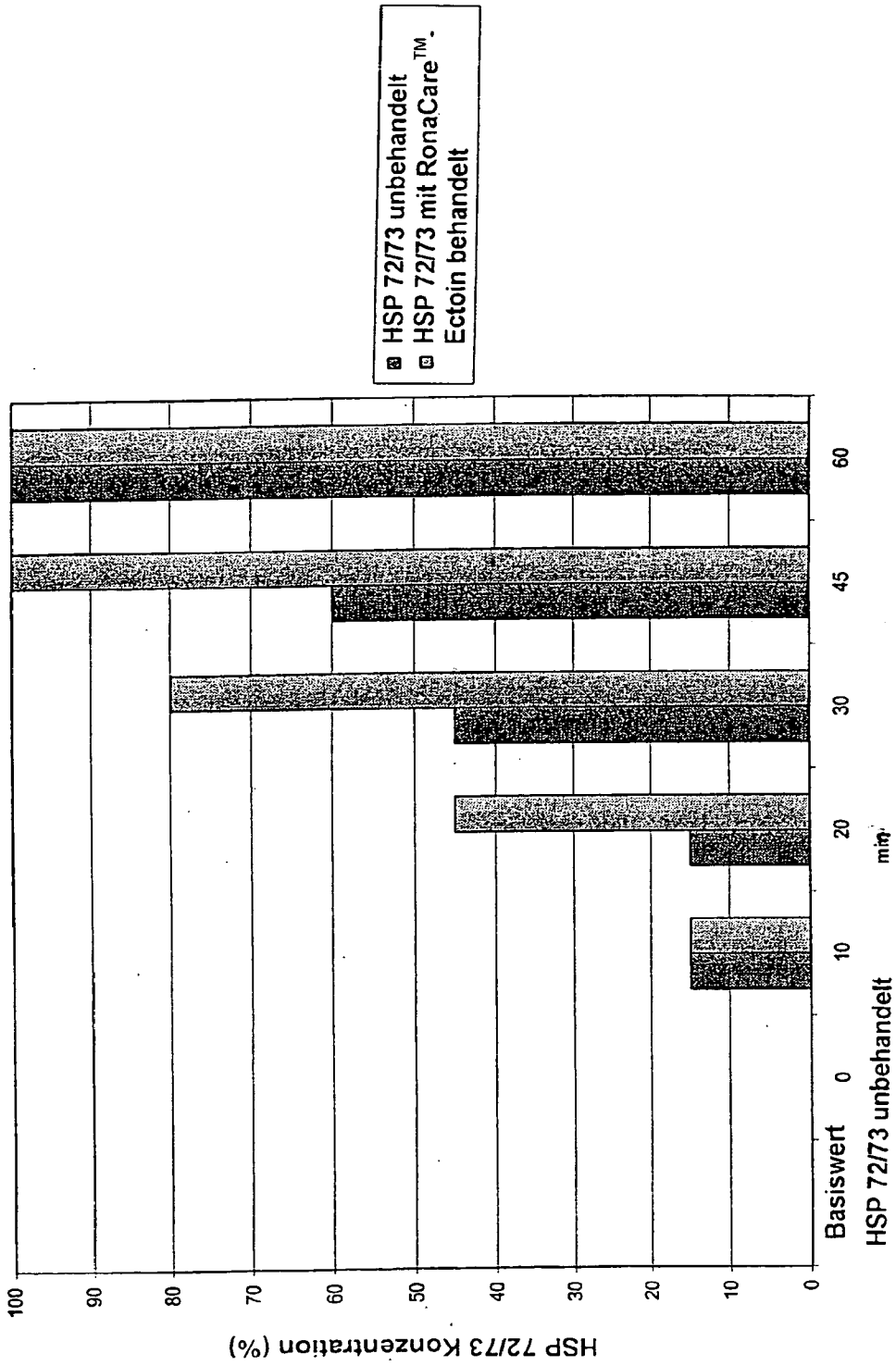


Abb. 2: Mikroskopische Beurteilung der zellulären Stressantwort (HSP 72/73 –Expri-  
mierung) von unbehandelten und mit RonaCare™ Ectooin behandelten Kultu-  
ren. Dauer der Wärmebehandlung: max. 60 min.